

UNTERSUCHUNGEN ZUR
INSULINWIRKUNG AUF DEN
KOHLENHYDRATSTOFFWECHSEL
DES SKELETTMUSKELS:
HINWEISE FÜR DIE BEDEUTUNG
EINER PROTEASE

Steven László Wáczek

Forschergruppe D i a b e t e s
(Leiter: Prof. Dr. med. H. Mehnert)

UNTERSUCHUNGEN ZUR INSULINWIRKUNG AUF DEN
KOHLENHYDRATSTOFFWECHSEL DES SKELETTMUSKELS:
HINWEISE FÜR DIE BEDEUTUNG EINER PROTEASE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Steven László Wáczek
aus
San Diego, Kalifornien

1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. G. Dietze
Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. H. Mehnert
Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 28.1.1986

DISSERTATIONS- UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Einleitung	1
II Methodik	4
A. Probanden	4
B. Untersuchungen	5
C. Versuchsablauf	7
1. Vorbereitung	7
2. Retrograde Katheterisierung einer tiefen Unterarmvene	8
3. Punktion der A. brachialis	9
4. Blutgewinnung	9
D. Substrat- und Blutanalysen	13
1. Aufbereitung der Blutproben	13
2. Bestimmung im Vollblut	13
3. Bestimmung im enteweißten Überstand	14
E. Mathematische und statistische Methoden	17
F. Messung der Unterarmdurchblutung	18
1. Venenverschlußplethysmographie	19
2. Intramuskuläre Injektion von $^{133}\text{Xenon}$	20
3. Intraarterielle Injektion von $^{133}\text{Xenon}$	21

	Seite
III Ergebnisse der Versuche	23
A. Versuche am ruhenden Muskel	23
1. Gruppe mit Insulin	23
2. Gruppe mit Insulin und dem Proteaseninhibitor	26
B. Versuche am arbeitenden Muskel	29
1. Kontrollgruppe	29
2. Gruppe mit Insulin	32
3. Gruppe mit Insulin und dem Proteaseninhibitor	34
IV Vergleich der einzelnen Kollektive	41
A. Versuche am ruhenden Muskel	41
1. Glucosekonzentration	41
2. Lactatkonzentration	43
B. Versuche am arbeitenden Muskel	47
1. Glucosekonzentration	47
2. Lactatkonzentration	48
V Diskussion	53
VI Zusammenfassung	63
VII Literaturverzeichnis	66
Anhang: Tabellen der Einzelabnahmen Lebenslauf	

I EINLEITUNG

Seit dem letzten Jahrhundert gibt es Hinweise darauf, daß der Kohlenhydratstoffwechsel durch die Tätigkeit des größten Gewebes im menschlichen Organismus, des Skelettmuskels, im Sinne einer Insulinwirkung beeinflußt wird (4,33,44), obwohl der Muskel im Gegensatz zu den Organen Fett und Leber ein relativ insulinresistentes Gewebe ist, und der Spiegel des Hormons während der Muskelarbeit sich eher vermindert. Erst hohe Insulinkonzentrationen, die zur Reduktion des Fettsäureangebotes führen, bewirken eine Umschaltung auf vorwiegende Glucoseverwertung. Seit Chaveau und Kaufmann (1877) ist bekannt, daß die Verbesserung der Glucoseverwertung unter Muskelarbeit durch eine gesteigerte Glucoseaufnahme in das Muskelgewebe zustande kommt (8). Dies ist jedoch bei unverändertem oder sogar erniedrigtem Insulinspiegel nur durch eine Zunahme der Insulinsensitivität des Gewebes erklärbar. Damit schien das Zielgewebe je nach Energiezustand die Insulinwirkung modulieren zu können. Es ist auch bekannt, daß der Skelettmuskel seine Insulinsensitivität bei Arbeit erhöht. Dieser Effekt der Arbeit wurde erfolgreich am isolierten, perfundierten Rattenherzen von Morgan et al. untersucht (35). Da bei gesteigerter Muskelaktivität immer gleichzeitig eine Durchblutungszunahme zu verzeichnen war (Fontana 1785,

Sadler 1869, Chaveau und Kaufmann 1877), schlossen Bürger und Kramer 1928 (7), daß die Modulation durch eine vermehrte Insulinbereitstellung über die bei Muskelarbeit auftretende Erweiterung des Kapillargefäßnetzes zustande kam.

Diese Auffassung wurde unterstützt durch neuere Arbeiten (27, 30), die zeigten, daß die Kapillaroberfläche eine Determinante der muskulären Insulinaufnahme darstellt, und daß die Glucoseaufnahme bei Muskelarbeit tatsächlich gesteigert wird. Die Gefäßerweiterung erschien jedoch für die gesteigerte Glucoseaufnahme nicht allein ausschlaggebend, denn es wurde gezeigt, daß Insulin für den gesamten Effekt absolut unentbehrlich ist (2, 46). Da nur ganz kleine Hormonmengen notwendig waren, wurde als Ursache ein vom Muskel bei Arbeit freigesetzter hormonaler Faktor diskutiert, der die Insulinempfindlichkeit des Gewebes verbessern konnte; Goldstein erbrachte für diesen den Beweis (22). Trotz großer Fortschritte auf dem Gebiet der Proteinanalyse konnte bisher dieser Faktor nicht identifiziert werden, so daß der Mechanismus dieses die Hormonwirkung modulierenden Systems bis heute noch ungeklärt blieb.

Untersuchungen in den letzten Jahren (11,12,13,14,15, 16,17,18,19) erbrachten Hinweise darauf, daß das Kallikrein-Kinin-System bei diesem muskelständigen Reglersys-

tem der Insulinwirkung beteiligt sein könnte. Diese Auffassung wurde noch unterstützt durch Untersuchungen über den molekularen Wirkungsmechanismus von Insulin. Diese zeigten, daß eine Protease involviert ist, die ein Peptid freisetzt, welches als "second messenger" der Insulinwirkung betrachtet werden kann (9,25,31,41). Im folgenden werden Untersuchungen vorgestellt, die zeigen, daß die Insulinwirkung in Ruhe wie unter Muskelarbeit durch einen Proteasen-Inhibitor blockiert werden kann.

II METHODIK

A) Probanden

Gesunde freiwillige Medizinstudenten wurden für den Versuch rekrutiert.

Die Personen wurden zunächst einige Tage bis Wochen vor dem Versuch in einem persönlichen Gespräch über den Sinn, die moralische Rechtfertigung und die rein wissenschaftlichen Zielsetzungen der Experimente unterrichtet. Anschließend wurde das methodische Vorgehen der Punktion und der Katheterisierung der Gefäße genau besprochen und der Wirkmechanismus sowie mögliche Nebenwirkungen verwendeter Pharmaka, Hormone und Substrate erklärt. Besondere Bedeutung fand in dieser Unterredung die Diskussion möglicher Komplikationen, wobei prinzipiell die Möglichkeit des Auftretens einer lokalen Infektion oder Nachblutung sowie einer allergischen lokalen oder systematischen Reaktion hervorgehoben wurde.

Eine alleinige Motivierung der Probanden durch die in Aussicht stehende finanzielle Entschädigung wurde dadurch ausgeschaltet, daß jedem Probanden am Tag des Experiments eröffnet wurde, daß er die Untersuchung sofort, ohne Vornahme einer einzigen Punktion und

selbstverständlich auch in jeder Phase des Versuches bei voller Bezahlung abbrechen könnte.

Die vorgenommenen Untersuchungen wurden durch die Ethikkommission des SFB 51 der Deutschen Forschungsgemeinschaft überprüft und stehen im Einklang mit der Deklaration von Helsinki (57).

B) Untersuchungen

Körperliche sowie Laboruntersuchungen schlossen internistische Erkrankungen aus. In der Anamnese wurde gezielt nach dem Vorliegen von Gerinnungsstörungen und Allergien, speziell nach der Verträglichkeit von Lokalanästhetika, gefahndet. Bei der physikalischen Untersuchung wurde vor allem auf die Erhebung eines exakten Gefäßstatus geachtet. Hypertoniker wurden von der Untersuchung wegen der Gefahr möglicher Nachblutungen prinzipiell ausgeschlossen.

Alle Gruppen waren bezüglich ihres Alters, Größe und Gewichts gut vergleichbar (Tab. 1).

Tabelle 1

Klinische Daten der Probanden: Versuche am ruhenden und am arbeitenden Muskel

Name	Alter (Jahre)	Größe (cm)	Gewicht (kg)	% Idealgewicht (%)	postpr. Glucose (mmol/l)
WA	21	171	63	98.6	5.0
PL	25	170	70	111.1	4.9
KÜ	24	180	76	105.6	4.8
CH	23	175	68	100.7	5.0
AL	22	168	62	101.3	5.2
WE	23	170	63	100	5.1
BE	24	174	66	99.1	5.3
KN	21	181	75	102.9	4.9
WÜ	23	178	75	106.8	5.1
RE	25	170	64	101.6	4.9
A	23	172	68	104.9	4.9
K	22	181	75	105.8	5.0
SCH	21	176	70	102.3	4.9
N	25	180	81	112.5	5.3
NK	24	178	73	103.9	5.1
P	24	168	65	106.2	4.8
G	23	172	67	103.3	5.2
L	21	182	74	100.3	5.1

C) Versuchsablauf

1) Vorbereitung

Jeder Proband fastete über Nacht, d.h. die letzte Mahlzeit war vor 15 Stunden am Abend zuvor um 18.00 Uhr eingenommen worden. Diese bestand aus einer Formuladiät von 9 kcal (37.6 Joule)/kg KG, die zu 60 % aus Kohlenhydraten und zu je 20 % aus Fett und Eiweiß (Biosorbin MCT^R, Pfrimmer, Erlangen) zusammengesetzt war. Ab diesem Zeitpunkt war es dem Probanden untersagt zu rauchen, lediglich das Trinken von kohlenensäurehaltigem Sprudel war gestattet. Im weiteren waren die Versuchspersonen angewiesen, 24 Stunden vor dem Test keine größeren körperlichen Anstrengungen auf sich zu nehmen, wobei vor allem eine stärkere muskuläre Aktivität der Arme vermieden werden sollte. Es wurde weder prämediziert, noch wurden Medikamente gegeben.

Die Untersuchungen wurden unter Einhaltung strikter Bedingungen vorgenommen. Die Versuchsperson wurde zunächst bequem auf eine Liege gelegt, wobei vor allem auf eine gute Lagerung der Arme im Horizontalen ohne Überstreckung des Ellenbogengelenkes sowie auf eine konstante Raumtemperatur geachtet wurde.

2) Retrograde Katheterisierung einer tiefen Unterarmvene

Zunächst wurde unter venöser Stauung eine Vene der Ellenbeuge lokalisiert, die tiefes Gewebe drainierte. Nach Desinfektion des Armes mit Merfen^R und Abdeckung mit sterilen Tüchern wurde diese Vene nach vorheriger intra- und subkutaner Injektion von Novocain^R punktiert und dann über einen Stahlmandrin ein Teflonkatheter (Code 115.12, Vygon, Frankreich) retrograd so tief wie möglich, teilweise unter Röntgenkontrolle, eingeführt. Die Manipulation wurde erst beendet, als die Spitze des Katheters nicht mehr palpirt werden konnte und die sofort durchgeführte Bestimmung der arterio-venösen Sauerstoffdifferenz über 178 $\mu\text{mol}/100\text{ ml}$ (=4 Vol%) lag (39).

Der Katheter wurde über eine Infusionsflasche kontinuierlich mit physiologischer Kochsalzlösung gespült (2ml/Min), wobei 0.5 E Liquemin^R pro ml Kochsalzlösung zur Vermeidung der Thrombosierung des Katheters zugesetzt wurden. Mit dieser Technik sahen wir nie ernsthafte Komplikationen.

3) Punktion der Arteria brachialis

Ein Zugang zu diesem Gefäß wurde dann erforderlich, wenn am Unterarm hohe Konzentrationen von Hormonen unter Vermeidung systemischer Effekte erzeugt werden sollten. Nach Lokalanästhesie mit Novocain^R wurde die Arterie in der Ellenbeuge mit einer dünnlumigen Nadel (Luer-Lok-Kanüle A 150, Henke-Sass Wolf, BRD oder Abbocath T Nadel, 20-G, Abboth Laboratories, North Chicago, Ill.) punktiert und kontinuierlich über eine Braun-Melsungen-Infusionspumpe mit 0.9% NaCl-Lösung ohne Liquemin^R-Zusatz gespült (0.2 ml/Min). Abgesehen von leichten Hämatomen, die selten auftraten und die Probanden nie ernsthaft irritierten, sahen wir keine Komplikationen.

4) Blutgewinnung

Versuche am ruhenden Muskel

Hier betrug die Basalperiode 15 Minuten, arterielle und venöse Blutproben wurden alle 5 Minuten zur Substrat- und Gasanalyse gewonnen.

Nach der Basalperiode wurden 6 Probanden in der A. brachialis mit Insulin infundiert | 250 µU Insulin/kg

KGx Min. (Altinsulin Hoechst CS^R, Hoechst AG, Frankfurt) |. 3 Minuten nach Beginn der Insulininfusion wurde 1 mg Glucose/kg KGx Min. in eine Unterarmvene zur Aufrechterhaltung der konstanten Glucosekonzentration infundiert. Die Insulininfusion wurde 30 Minuten lang durchgeführt. Arterielle und venöse Blutproben wurden 5, 10, 15, 20, 25 und 30 Minuten nach Insulininfusionsbeginn abgenommen.

Weitere 4 Probanden bekamen nach der Basalperiode zuerst einen Proteaseninhibitor (=Kallikrein-Trypsin-Inhibitor Trasylol^R, 500000 IE über 15 Minuten und dann 12500 IE/Min.) in den kontralateralen Arm infundiert. Nach diesen 15 Minuten wurde mit der Insulininfusion, nach weiteren 3 Minuten mit der Glucoseinfusion begonnen. Die Entnahme der Blutproben geschah analog zur Insulingruppe.

Versuche am arbeitenden Muskel

Nach Katheterisierung und Punktion des arteriellen und venösen Gefäßes wurden etwa 15 Minuten gewartet und dann in 5-minütigen Intervallen während einer Basalperiode von 10 Minuten gleichzeitig arterielle und venöse Blutproben zur Substrat- und Gasanalyse genommen.

Kontrollgruppe

8 Probanden bekamen weiterhin eine intrabrachial arterielle Infusion von 0.9% NaCl-Lösung. Sie mußten 3 Minuten lang rhythmisch isometrische Übungen, von einem Spezialergometer normiert (47), durchführen (0.82 W). Blutproben wurden 4x abgenommen und zwar 1, 2, 2.5 und 3 Minuten nach Arbeitsbeginn. Während einer Erholungsphase von 4 Minuten wurden 2 Blutproben abgenommen und zwar 2 und 4 Minuten nach Arbeitsende (5 und 7 Minuten nach Arbeitsbeginn).

Gruppe mit Insulin

4 Probanden bekamen nach der Basalperiode und 10 Minuten vor der Arbeitsperiode eine Insulininfusion 150 μ U Insulin/kg KG x Min. (Altinsulin Hoechst CS^R, Hoechst AG, Frankfurt) in 0.9%-iger NaCl-Lösung in die A. brachialis des arbeitenden Armes für die ganze Testperiode und zwar 0.2 ml/Min.. 3 Minuten nach Beginn der Insulininfusion wurden 1 mg Glucose/kg KG x Min. in eine Unterarmvene des nichtarbeitenden Armes infundiert um konstante arterielle Glucosekonzentrationen zu erhalten. Bis zum Beginn der Arbeitsperiode wurden 3 arterielle und venöse Blutproben zur Null-

wertbestimmung abgenommen. Nach Arbeitsbeginn geschah die Probegewinnung analog zur Kontrollgruppe.

Gruppe mit Insulin und dem Inhibitor

Weitere 4 Probanden bekamen nach der Basalperiode zuerst einen Proteaseninhibitor (Trasylol^R, bestehend aus 500000 Kallikrein-Inhibitor-Einheiten in 50 ml isotoner Lösung, Bayer AG, Leverkusen) in eine Unterarmvene des nicht arbeitenden Armes für die ganze Testperiode infundiert (500000 IE binnen 15 Minuten und anschließend 12500 IE/Min.). 10 Minuten nach Inhibitorinfusionsbeginn wurde Insulin in die A. brachialis des arbeitenden Armes und nach weiteren 3 Minuten Glucose in den nicht arbeitenden Arm analog zu den Insulinversuchen infundiert. Nach Beginn der Insulininfusion wurden zur Nullwertbestimmung bis zum Arbeitsbeginn 3 Blutproben abgenommen. Nach Arbeitsbeginn geschah die Probegewinnung analog zu der der Kontrollgruppe. Bei der Gewinnung der Blutproben wurde besonders darauf geachtet, daß diese nicht mit der zur Spülung verwendeten Kochsalzlösung verdünnt wurden. Die maximal abgenommene Blutmenge wurde auf 200 ml limitiert, um systemische kreislaufbedingte Reaktionen, wie Ausschüttung von Katecholaminen mit Beeinflussung der Meßdaten, zu vermeiden.

D) Substrat-und Blutanalysen

1) Aufbereitung der Blutproben

Alle Blutproben standen bis zum Versuchsende in Eiswasser. Unmittelbar nach der Entnahme wurden 2ml Blut mit 6ml 6%-iger Perchlorsäure enteiweißt und 3ml zur hämolysefreien Gewinnung von Serum zentrifugiert. Die Rücktitration des enteiweißten Überstandes auf einen pH von 7.0 erfolgte mit Kaliumhydrogencarbonat. Wegen der hohen Flüchtigkeit von Pyruvat und Azetazetat erfolgten diese Analysen noch am gleichen Tag. Die restlichen Proben wurden bei -20°C eingefroren. Die Blutabnahmen zur Bestimmung der Blutgase erfolgten in luftdichten, heparinisierten Glasspritzen. Um geringe Fehler bei der Zugabe des Blutes in die Perchlorsäure berücksichtigen zu können, wurden die Gläschen vor und nach Bluteinfüllung gewogen, so daß die Gewichts Differenz das exakt zugesetzte Blutvolumen anzeigte.

2) Bestimmung im Vollblut

Sauerstoff

Für die Bestimmung verwendeten wir den Blutgasanalysator 165 Corning EEL (IMA Analysengeräte BRD) (32).

Die Änderung des Widerstandes einer Platinelektrode ist proportional zum Sauerstoffpartialdruck der Blutprobe. Nach Eichung des Systems mit verschiedenen bekannten O_2 -Testkonzentrationen kann nach automatischer Äquilibration der Probe auf $37^\circ C$ und einem Druck von 1 Atmosphäre der Sauerstoffpartialdruck abgelesen werden (37).

3) Bestimmungen im enteweißten Überstand

Glucose

Methode: enzymatisch photometrisch (3)

Prinzip: $Glucose + ATP \xrightarrow{HK} G-6-P + ADP$

$G-6-P + NADP \xrightarrow{G6PDH} 6-P-Glukonat + NADPH + H^+$

Dabei bedeutet HK Hexokinase, G6PDH Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase.

Das Gleichgewicht dieser beiden hintereinander ablaufenden Reaktionen liegt auf der Seite des 6-Phosphoglukonats. Es wird die Extinktionsänderung von NADPH bei 334 Nanometer gemessen, wobei die Zunahme von NADPH zur Glucosemenge proportional ist, da beide Reaktionen stöchiometrisch ablaufen (3).

Lactat

Methode: enzymatisch photometrisch (26)

Prinzip: $\text{Lactat} + \text{NAD}^+ + \text{Hydrazin} \xrightarrow[\text{pH } 9.5]{\text{LDH}}$

$\text{Pyruvathydrazon} + \text{NADH} + \text{H}^+$

LDH bedeutet Lactatdehydrogenase.

Dadurch, daß entstehendes Pyruvat durch Hydrazin abgefangen wird, und entstehende Protonen im alkalischen Bereich neutralisiert werden, verschiebt sich das Reaktionsgleichgewicht ganz auf die Seite von Pyruvat.

Die Extinktionszunahme des entstehenden NADH, gemessen bei 334 Nanometer, ist ein direktes Maß für das oxydierte Lactat, denn die Bildung von NADH erfolgt stöchiometrisch.

Pyruvat

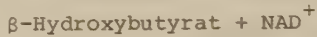
Methode: enzymatisch photometrisch (10)

Prinzip: $\text{Pyruvat} + \text{NADH} + \text{H}^+ \xrightarrow{\text{LDH}} \text{Lactat} + \text{NAD}^+$

Das Gleichgewicht dieser Reaktion liegt soweit auf der Seite des Lactats, daß ein quantitativer Umsatz des Pyruvats gewährleistet ist. Somit ist die Extinktionszunahme des NADH bei 334 Nanometer ein direktes Maß für das in der Probe enthaltene Pyruvat.

Azetazetat

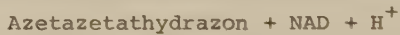
Methode: enzymatisch photometrisch (34)

Prinzip: Azetazetat + NADH + H⁺ $\xrightarrow{\beta\text{-HBDH}}$ 

Hier liegt das Reaktionsgleichgewicht vollständig auf der Seite von β -Hydroxybutyrat, so daß eine Verminderung der Extinktion von NADH dem Azetatgehalt der Blutprobe entspricht.

 β -Hydroxybutyrat

Methode: enzymatisch photometrisch (56)

Prinzip: β -Hydroxybutyrat + NAD⁺ + Hydrazin $\xrightarrow[\text{pH } 8.5]{\beta\text{-HBDH}}$  β -HBDH bedeutet β -Hydroxybutyratdehydrogenase

Die entstehenden Reaktionsprodukte Azetazetat und Protonen müssen durch Hydrazin bzw. das alkalische Milieu abgefangen werden, um die vollständige Oxydation von β -Hydroxybutyrat zu ermöglichen. Dadurch wird die Zunahme von NADH, gemessen als Extinktion bei 334 Nanometer proportional zur Menge von β -Hydroxybutyrat in der Probe.

E) Mathematische und statistische Methoden

Bei allen Substrat- und Blutgasanalysen fanden Doppelbestimmungen statt. Aus den ermittelten Werten wurden folgende Berechnungen vorgenommen:

Arterio-venöse Differenz (AVD)

Arterielle (A) minus venöse (V) Konzentration.

Dimension: $\mu\text{mol}/100\text{ml}$ bzw. Vol% bzw. $\mu\text{Äqu}/\text{ml}$

Prozentuale Extraktion (%E)

Quotient aus der arterio-venösen Differenz $\times 100$

und der arteriellen Konzentration eines Substrates.

$$\frac{\text{AVD} \times 100}{A}$$

Die prozentuale Extraktion gibt an, wieviel Prozent des arteriellen Angebotes von den Muskeln aufgenommen werden.

Utilisation (UTIL) bzw. Produktion (PROD)

Die Utilisation bzw. Produktion errechnet sich aus dem Produkt der arterio-venösen Differenzen und der Muskeldurchblutung dividiert durch 100.

$$\frac{\text{AVD} \times \text{DB}}{100}$$

Dimension: $\mu\text{mol}/100\text{g} \times \text{Min.}$ bzw. $\mu\text{Äqu}/100\text{g} \times \text{Min.}$

Zur Berechnung von Utilisation bzw. Produktion fanden nur diejenigen arterio-venösen Substratdifferenzen Verwendung, die während einer Durchblutungsmessung ermittelt worden waren.

Aus den gemessenen und berechneten Werten errechneten wir das arithmetische Mittel sowie die Standardabweichung vom Mittelwert ($\bar{X} \pm \text{SEM}$).

Die Unterschiede zwischen zwei Vergleichsgruppen wurden durch eine Signifikanzberechnung der Mittelwerte gesichert. Dies geschah mit dem Wilcoxon-Test für 2 Stichproben (55).

F) Messung der Unterarmdurchblutung

Um Produktions- bzw. Utilisationsraten der Substrate errechnen zu können, muß neben der Erfassung der arterio-venösen Substratdifferenzen auch die Durchblutung der Muskulatur gemessen werden. Die Methodik sollte neben genügender Genauigkeit rasch wiederholbare Messungen in relativ kurzen Zeiträumen erlauben und den Stoffwechsel des Unterarmgewebes nicht beeinflussen. Wir haben routinemäßig die Durchblutung des ruhenden Unterarmes mit der Venenverschlußplethysmo-

graphie gemessen, die des arbeitenden Muskels mit der intramuskulären $^{133}\text{Xenon}$ -Injektionstechnik, sowie plethysmographisch nachgewiesene Änderungen des Blutflusses mit der intraarteriellen $^{133}\text{Xenon}$ -Injektionstechnik bestätigt.

1) Venenverschlußplethysmographie

Das Prinzip der Venenverschlußplethysmographie besteht darin, den venösen Abfluß des Blutes aus einer Extremität durch eine auf subdiastolischen Druck aufgeblasene Staumanschette zu blockieren, während der arterielle Bluteinstrom praktisch nicht beeinflusst wird (6). Die Volumenzunahme der Extremität distal der Staumanschette entspricht dabei dem einströmenden arteriellen Blutvolumen und wird über die elektrische Widerstandsänderung eines Quecksilberfadens gemessen (48). Für unsere Untersuchungen wurde ein Venenverschlußplethysmograph in einer Modifikation von Gutmann (24) verwendet (Typ Periquant II, Eurasburg, BRD). Der Widerstandsmeßfühler besteht aus einem sehr leichten Kunststoffgliederarmband, durch das zwei mit Quecksilber gefüllte Silikonschläuche gezogen sind. Die Messung des Meßfühlerwiderstandes bzw. der durch die Volumenzunahme bedingten Widerstandsänderung erfolgt mittels einer mo-

difizierten Wheatstone'schen Brückenschaltung. Die Aufzeichnung der Meßkurve erfolgt über einen linearen Schreiber. Die Ermittlung der Durchblutung erfolgt über eine Schablone, auf der die Anstiegssteilheit des linearen Anfangsteiles der Meßkurve bereits in ml Blutfluß pro 100g Gewebe und Minute umgerechnet ist. Die Präzision der Methodik wurde in Doppelmessungen der Ruhedurchblutung des Vorderarmes bei 10 Probanden in 15-minütigem Zeitabstand geprüft. Dabei fand sich ein Quotient der ersten zur zweiten Messung von 0.952 ± 0.035 (50).

2) Intramuskuläre Injektion von $^{133}\text{Xenon}$

Mit dieser Methodik kann die Durchblutung des Unterarmes bei höheren Flußraten, wie bei muskulärer Arbeit, kontinuierlich mittels des von Holzmann angegebenen Verfahrens gemessen werden (28).

Dabei werden 0.2-0.4 mCi $^{133}\text{Xenon}$ gelöst in 0.1 ml physiologischer Kochsalzlösung (Radiochemical - Center, Amersham, England) in einer Tiefe von 1-2 cm je nach Dicke des subcutanen Fettgewebes eine Handbreit distal der Ellenbeuge an der volaren, ulnaren Seite des Unterarmes intramuskulär injiziert. Die Verschwinderate des injizierten $^{133}\text{Xenons}$ wurde mit einem

Szintillationszähler (Modell 302, Packard, USA) gemessen und sowohl auf einem Magnetband gespeichert als auch direkt auf einem Einkanalschreiber registriert. Nach Auftragen der erhaltenen Daten auf semilogarithmischen Maßstab kann die Halbwertszeit des applizierten $^{133}\text{Xenons}$ ermittelt werden. Daraus errechnet sich die Durchblutung (DB) pro 100g Gewebe:

$$DB = \frac{\ln^2 \times \lambda \times 100}{t/2} \quad (\text{ml/100gXMin.})$$

λ : Diffusionskonstante von $^{133}\text{Xenon}$ zwischen Blut und Muskulatur (0.7)

$t/2$: Halbwertszeit des injizierten $^{133}\text{Xenons}$ in Min.

3) Intraarterielle Injektion von $^{133}\text{Xenon}$

Diese Methodik haben wir nur verwendet, um abzusichern, daß die mit Hilfe der Venenverschlußplethysmographie gemessenen Veränderungen der Ruhedurchblutung des Unterarmgewebes nicht nur im Haut- und Fettgewebe, sondern auch in der Muskulatur abgelaufen sind.

Diese Methode wurde von Tønnesen und Sejrsen am isolierten M. gastrocnemius der Katze entwickelt und zeigt eine optimale Korrelation zur direkt gemessenen Durchblutungsgröße (43). Wir haben diese Technik leicht modifiziert, indem wir den Auswaschvorgang des $^{133}\text{Xenons}$ nach intraarterieller Injektion nicht extern, sondern

im rückfließenden tiefvenösen Blut verfolgt haben, um mit größerer Sicherheit die $^{133}\text{Xenon}$ -Clearance des Muskelgewebes zu erfassen. Nach einer schnellen Injektion von 0.3-0.9 mCi gelöst in 0.1-0.3 ml physiologischer Kochsalzlösung in die A. brachialis wurden über 8 bis 10 Minuten alle 30 Sekunden Proben aus dem tiefvenösen Blut abgenommen und sofort in luftdichte Röhrchen eingegeben. Die Aktivität wurde anschließend in einem Szintillationsspektrometer (Modell 303, Packard, USA) gemessen. Durch Wiegen der Gläschen vor und nach Zugabe der Blutprobe konnte die Radioaktivität auf 1g Gewichtseinheit bezogen werden.

III ERGEBNISSE DER VERSUCHE

A) Versuche am ruhenden Muskel

1) Gruppe mit Insulin

Hier wurden 6 Probanden untersucht.

Glucosekonzentration (Tab. 2):

Während der Basalperiode waren die arterielle wie venöse Konzentrationswerte annähernd gleich.

Die %E betrug am Anfang 5.68% und am Ende der Basalperiode 5.05%.

Nach Beginn der Insulininfusion blieb die arterielle Glucosekonzentration bis zum Ende der Versuche annähernd gleich.

Die venöse Glucosekonzentration sank unter dem Einfluß des Insulins kontinuierlich und erreichte ihren tiefsten Wert 30 Minuten nach Insulininfusionsbeginn, hier stieg sie kurz an und war bis zum Ende der Versuche leicht ansteigend.

Analog zur erniedrigten venösen Glucosekonzentration stieg die %E von anfangs 10.72% bis auf 30.39% am Ende der Versuche.

Lactatkonzentration (Tab. 3):

Während der Basalperiode waren die arterielle sowie venöse Konzentrationen annähernd gleich.

Die %E betrug am Anfang -14.3% und am Ende der Basalperiode -24.6%.

Nach Infusionsbeginn waren die arteriellen Werte leicht erniedrigt und stiegen bis zum Ende der Versuche leicht an.

Die venösen Konzentrationen stiegen stark an, und erreichten ihren Gipfel nach 35 Minuten und blieben bis zum Ende der Versuche annähernd gleich.

Analog dazu stieg die %E stark an von -48.1% bis -82.2% 40 Minuten nach Infusionsbeginn, am Ende der Versuche (nach 45 Min.) betrug sie -62.7%.

Pyruvatkonzentration (Tab. 4):

Während der Basalperiode nahmen die arteriellen sowie venösen Konzentrationen leicht ab.

Nach Beginn der Insulininfusion sank die arterielle Konzentration von anfangs 2.6 bis auf 1.6 am Ende der Versuche.

Die venöse Konzentration nahm zunächst bis 20 Minuten nach Infusionsbeginn zu, um dann bis zum Ende der Ver-

suche zu sinken.

Die %E stieg vom anfangs -26.92% und betrug nach 30 Minuten -62.5%.

Azetazetatkonzentration (Tab. 5):

Während der Basalperiode nahm die arterielle Konzentration leicht ab, während die venöse annähernd gleich blieb.

Nach Beginn der Insulininfusion stieg die arterielle Azetazetatkonzentration zunächst an, um dann bis zum Ende der Versuche kontinuierlich zu sinken.

Die venöse Konzentration verhielt sich ähnlich, hier konnte in den ersten 10 Minuten auch eine Konzentrationszunahme verzeichnet werden, anschließend sahen wir bis zum Versuchsende einen Konzentrationsabfall.

Die %E nahm zunächst ab und erreichte beim Versuchsende den Anfangswert.

Die arterielle Sauerstoffkonzentration (Tab. 21) war während des gesamten Versuchsablaufes annähernd gleich geblieben, die venöse Konzentration verhielt sich variierend mit leichten Zu- und Abnahmen, am Versuchsende war sie erhöht.

Die Muskeldurchblutung war während des gesamten Versuchsablaufes annähernd konstant geblieben (Tab. 25).

2) Gruppe mit Insulin und dem Proteaseninhibitor

Hier wurden 4 Probanden untersucht.

Glucosekonzentration (Tab. 6):

Während der Basalperiode waren arterielle sowie venöse Glucosekonzentrationen annähernd gleich.

Die %E war am Anfang der Basalperiode 4.38% und betrug am Ende 5.02%.

Nach Infusionsbeginn des Proteaseninhibitors betrug die arterielle Konzentration 458 $\mu\text{mol}/100\text{ml}$, stieg dann auf 467 $\mu\text{mol}/100\text{ml}$.

Die venöse Glucosekonzentration nahm etwas mehr zu.

Nachdem zusätzlich zum Proteaseninhibitor Insulin und Glucose infundiert wurden, blieb die arterielle Glucosekonzentration annähernd konstant. Somit hat sich die arterielle Glucosekonzentration über den ganzen Versuchsablauf nicht geändert.

Die venöse Glucosekonzentration nahm zunächst nach Insulin und Glucose-Infusion in den ersten 10 Minuten ab, über die nächsten 10 Minuten blieb sie annähernd

konstant. Bis zum Ende des Versuches stieg sie wieder an.

Die %E stieg analog in den ersten 10 Minuten nach Insulin+Glucose-Infusion an, blieb über die nächsten 10 Minuten annähernd konstant (21.5%) und sank bis zum Ende des Versuches auf 13.3%.

Lactatkonzentration (Tab. 7):

Während der Basalperiode waren die arterielle sowie venöse Lactatkonzentrationen annähernd konstant.

Die %E betrug am Anfang der Basalperiode -25.57% und war am Ende -21.64%.

Nach Beginn der Inhibitorinfusion blieb die arterielle Konzentration über die nächsten 15 Minuten konstant.

Die venöse Konzentration blieb zunächst 10 Minuten konstant und stieg dann in den nächsten 5 Minuten an.

Die %E sank von -22.9% auf -9.4%.

Nachdem zusätzlich zu Trasylol^R Insulin + Glucose infundiert wurden, sank die arterielle Konzentration bis zum Ende des Versuches.

Die venöse Konzentration blieb annähernd konstant.

Die %E sank von anfangs -16.34% auf -29.16%.

Pyruvatkonzentration (Tab. 8):

Während der Basalperiode blieb die arterielle sowie venöse Pyruvatkonzentration annähernd konstant.

Nach der Trasylol^R-Infusion sank die arterielle Konzentration in den nächsten 15 Minuten.

Die venöse Konzentration blieb in dieser Zeit annähernd konstant.

Die %E sank von 18.18% auf -25.0%.

Nach Beginn der Insulin+Glucose-Infusion sank die arterielle Konzentration kontinuierlich bis zum Versuchsende.

Die venöse Konzentration stieg zunächst in den ersten 10 Minuten an, um dann bis Ende der Versuche abzusinken.

Die %E sank bis zum Ende der Versuche auf -60.0%.

Azetazetatkonzentration (Tab. 9):

Während der Basalperiode stieg die arterielle Konzentration an, die venöse Konzentration blieb annähernd konstant.

Die %E stieg von 54.16% auf 64.28%.

Nach Inhibitorinfusionsbeginn war die arterielle Konzentration rückläufig.

Die venöse Konzentration sank zunächst und stieg dann

wiederum an.

Die %E sank von 45.23% auf 36.36%.

Nach Beginn der Insulin+Glucose-Infusion stieg die arterielle Konzentration kontinuierlich bis Ende der Versuche.

Die %E verhielt sich analog (von 25.92% über 57.14% auf 52.77%).

Die arterielle Sauerstoffkonzentration (Tab. 22) stieg während des Versuches leicht an.

Die venöse Konzentration stieg bis zur 5-ten Minute stärker an, sank dann aber bis zum Ende des Versuches.

Die Muskeldurchblutung war während des gesamten Versuchsablaufes annähernd konstant geblieben (Tab. 25).

B) Versuche am arbeitenden Muskel

1) Kontrollgruppe

Hier wurden 8 Probanden untersucht.

Glucosekonzentration (Tab. 10):

Die arterielle Glucosekonzentration blieb über den

gesamten Versuchsablauf (Basal, Arbeit, Erholung) annähernd konstant.

Die venöse Glucosekonzentration sank zunächst in der Arbeitsphase. In der Erholungsphase stieg sie dann an und war am Ende der Anfangskonzentration annähernd gleich.

Analog dazu stieg die %E während der Arbeitsphase an und nahm nach der Erholungsphase wieder den Anfangswert an.

Die Utilisation stieg in der Arbeitsphase stark an, um nach der Erholungsphase wieder den Anfangswert zu erreichen.

Lactatkonzentration (Tab. 11):

Die arterielle Lactatkonzentration blieb über den gesamten Versuchsablauf annähernd konstant.

Die venöse Lactatkonzentration stieg nach einer konstanten Basalperiode während der Arbeitsphase an und sank bis zum Ende der Erholungsphase, erreichte aber den Ausgangswert nicht ganz. Der Gipfel wurde 2.5 Minuten nach Arbeitsbeginn erreicht.

Analog dazu erreichte die %E ihren höchsten Wert in der Arbeitsphase, in der Erholungsphase nahm sie wieder ab.

Die Lactatproduktion stieg in der Arbeitsphase stark an, fiel dann aber in der Erholungsphase fast auf den Anfangswert zurück.

Pyruvatkonzentration (Tab. 12):

Die arterielle Pyruvatkonzentration blieb über den gesamten Versuchsablauf annähernd konstant.

Die venöse Pyruvatkonzentration stieg in der Arbeitsphase an, erreichte aber ihren Gipfel erst 5 Minuten nach Arbeitsbeginn, also in der Erholungsphase. Der Ausgangswert wurde in der Erholungsphase nicht mehr erreicht.

Die %E verhielt sich analog.

Die Pyruvatproduktion erreichte ihren höchsten Wert in der Erholungsphase und blieb beim Ende des Versuches höher als der Ausgangswert.

Die arterielle Sauerstoffkonzentration (Tab. 18) ist über den gesamten Versuchsablauf konstant geblieben.

Die venöse Konzentration stieg bis zum Ende der Basalperiode an, nahm in der Arbeitsperiode stark ab, stieg dann wiederum in der Erholungsphase an und erreichte am Ende des Versuches den Ausgangswert.

Die Muskeldurchblutung (Tab. 26) stieg durch Muskelarbeit erheblich an, in der Erholungsphase fiel sie auf den Anfangswert zurück.

2) Gruppe mit Insulin

Hier wurden 4 Probanden untersucht.

Glucosekonzentration (Tab. 13):

Die arterielle Glucosekonzentration blieb über den gesamten Versuchsablauf annähernd konstant.

Die venöse Glucosekonzentration nahm nach Beginn der Insulininfusion zunächst leicht ab, in der Arbeitsperiode nahm sie weiterhin ab und erreichte ihren tiefsten Wert 2 Minuten nach Arbeitsbeginn.

Analog dazu erreichte die $\%E$ ihren höchsten Wert 2 Minuten nach Arbeitsbeginn.

Die Glucoseutilisation stieg während der Arbeitsperiode stark an. In der Erholungsphase erreichte sie fast den Ausgangswert.

Wir beobachteten hier unter Insulineinfluß eine vermehrte Glucoseaufnahme, die durch Muskelarbeit noch gesteigert werden konnte.

Lactatkonzentration (Tab. 14):

Die arterielle Lactatkonzentration blieb über den gesamten Versuchsablauf annähernd konstant.

Die venöse Lactatkonzentration sank zunächst, blieb dann während der ersten Arbeitsminute konstant und stieg wiederum während der weiteren Arbeitsperiode an. In der Erholungsphase blieb sie konstant.

Analog hierzu erreichte die ΣE ihren tiefsten Wert kurz vor Arbeitsbeginn, ihren Gipfel 2 Minuten nach Arbeitsbeginn.

Die arterielle Sauerstoffkonzentration (Tab. 19) ist über den gesamten Versuchsablauf konstant geblieben.

Die venöse Konzentration stieg nach Beginn der Insulininfusion an, fiel in der Arbeitsperiode stark ab und erreichte dann in der Erholungsphase den Ausgangswert.

Die Muskeldurchblutung (Tab. 26) stieg durch Muskelarbeit erheblich an, in der Erholungsphase fiel sie auf den Anfangswert zurück.

3) Gruppe mit Insulin und dem Proteaseninhibitor

Hier wurden 4 Probanden untersucht.

Glucosekonzentration (Tab. 15):

Die arterielle Glucosekonzentration blieb über den gesamten Versuchsablauf annähernd konstant.

Nach Beginn der Trasylol^R-Infusion sank zunächst die venöse Glucosekonzentration, bis zum Beginn der Arbeitsperiode erreichte sie den Ausgangswert. Nach Arbeitsbeginn sank sie wiederum, um nach 2 Minuten wieder den Ausgangswert zu erreichen; bis zum Ende der Arbeitsperiode gab es wieder einen Konzentrationsabfall. In der Erholungsphase fiel die venöse Konzentration weiter.

Die Glucoseutilisation war in der Arbeitsphase am höchsten, in der Erholungsphase entsprach sie ihren Ausgangswert.

Lactatkonzentration (Tab. 16):

Die arterielle Lactatkonzentration stieg während der Arbeitsperiode an und blieb bis zum Versuchsende konstant.

Die venöse Lactatkonzentration stieg am Anfang der Arbeitsperiode stark an, blieb dann 2 Minuten konstant und fiel dann bis zum Versuchsende kontinuierlich ab, um am Ende den Ausgangswert zu erreichen.

Bei der %E beobachteten wir am Anfang der Trasylol^R-Infusion eine Erhöhung und dann ein Zurückfallen auf den Ausgangswert. Ein erneuter, diesmal stärkerer Anstieg erfolgte am Anfang der Arbeitsperiode. Bis zum Versuchsende war die %E kontinuierlich abfallend.

Pyruvatkonzentration (Tab. 17):

Die arterielle Pyruvatkonzentration blieb über den gesamten Versuchsablauf annähernd konstant.

Die venöse Konzentration stieg während der Arbeitsperiode an und nahm dann in der Erholungsphase leicht ab.

Dementsprechend verhielt sich die %E.

Die arterielle Sauerstoffkonzentration (Tab. 20) blieb über den gesamten Versuchsablauf konstant.

Die venöse Konzentration fiel zunächst in der Basalperiode, nach Trasylol^R-Infusionsbeginn stieg sie wieder an. In der Arbeitsperiode kam es zum starken Konzentrationsabfall. In der Erholungsphase stieg

sie wiederum an, erreichte aber den Anfangswert nicht.

Die Muskeldurchblutung (Tab. 26) stieg durch Muskelarbeit an, in der Erholungsphase fiel sie fast auf den Ausgangswert zurück.

Abbildung 1: Tiefvenöse Insulinkonzentration (I = Insulin, II = Insulin + Trasylol)
Versuche am ruhenden Muskel

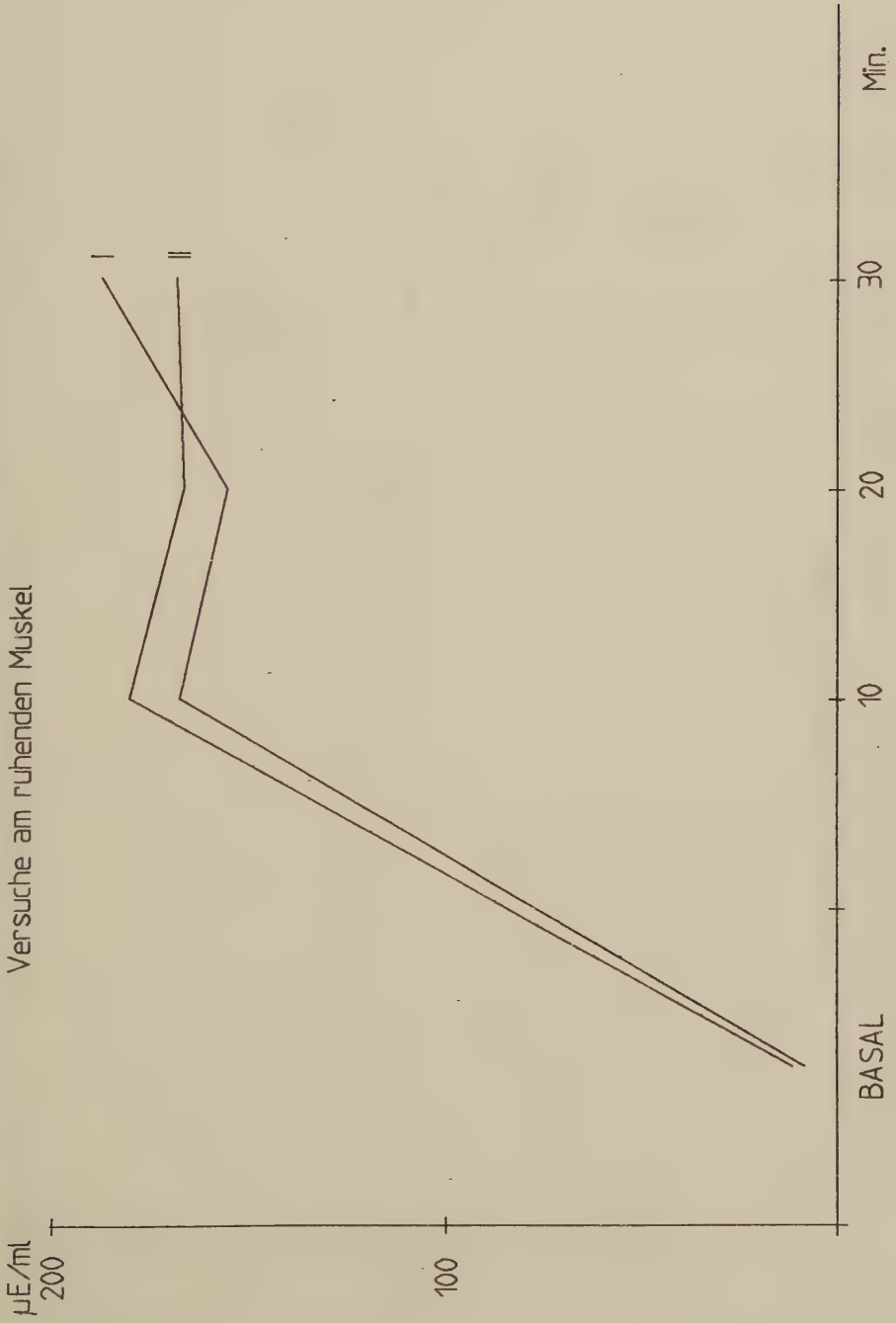


Abbildung 2: Tiefvenöse Insulinkonzentration (I = Insulin, II = Insulin + Trasytol)
Versuche am arbeitenden Muskel

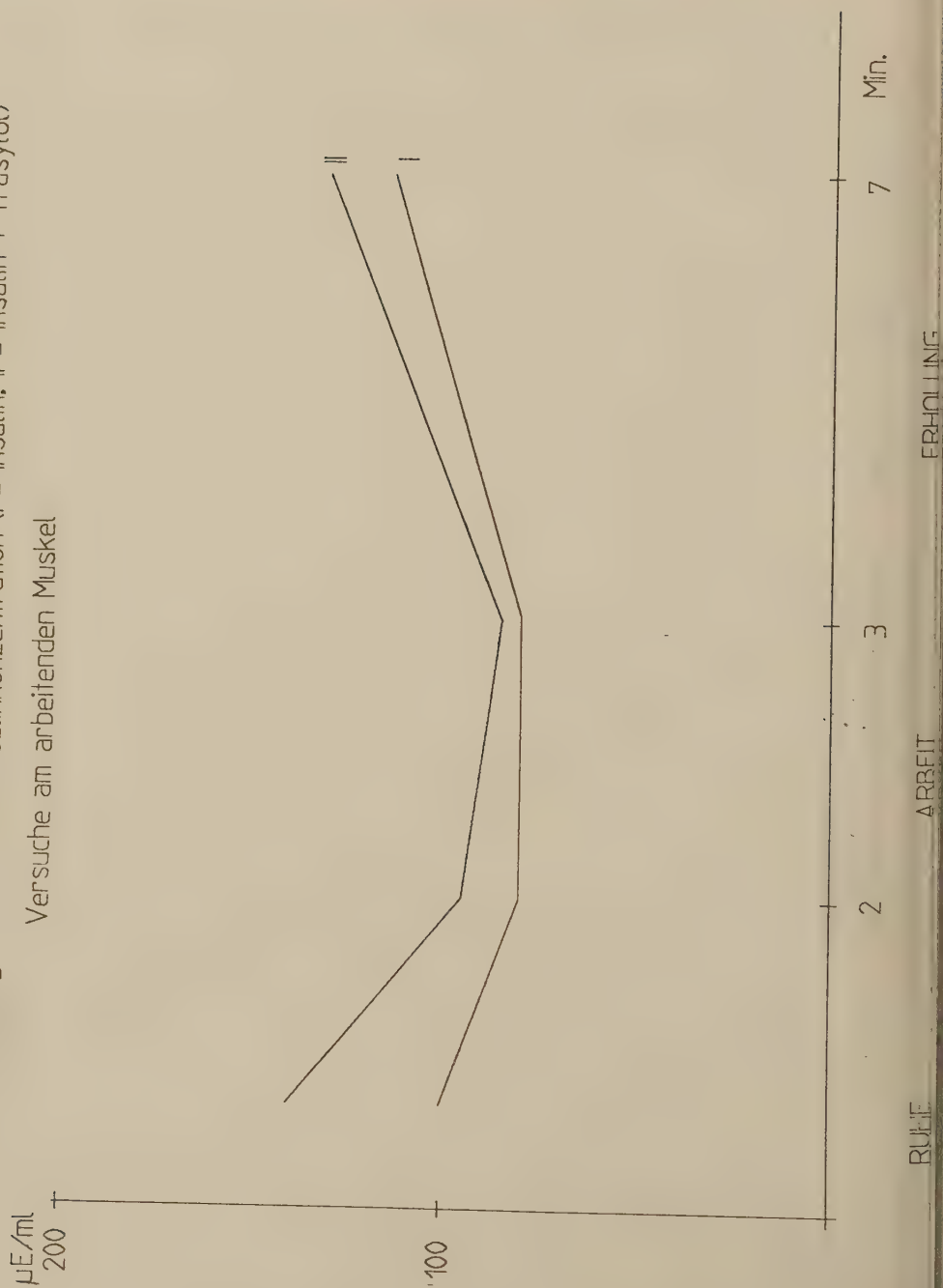


Abbildung 3: Muskeldurchblutung während des Versuches am ruhenden Muskel

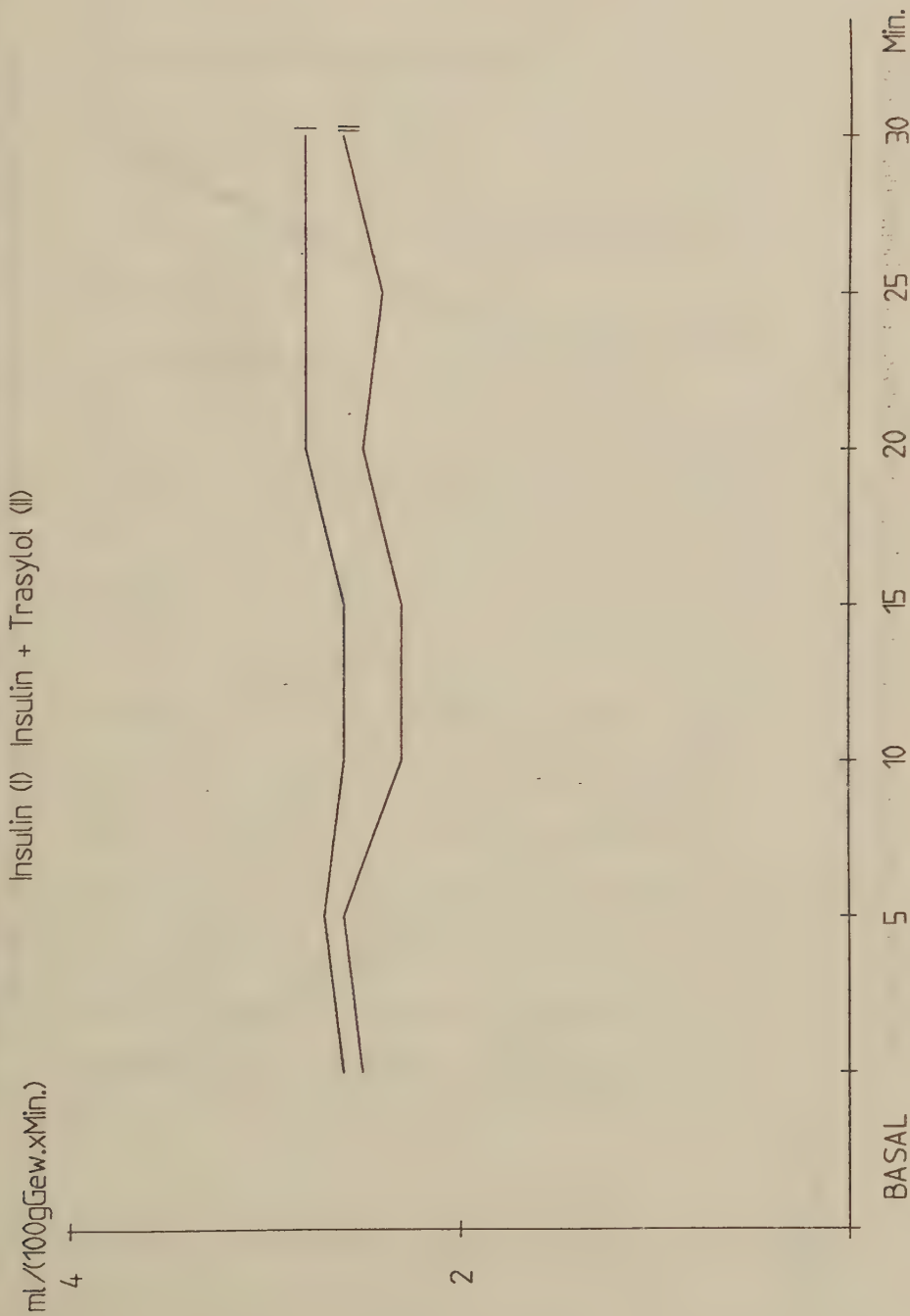
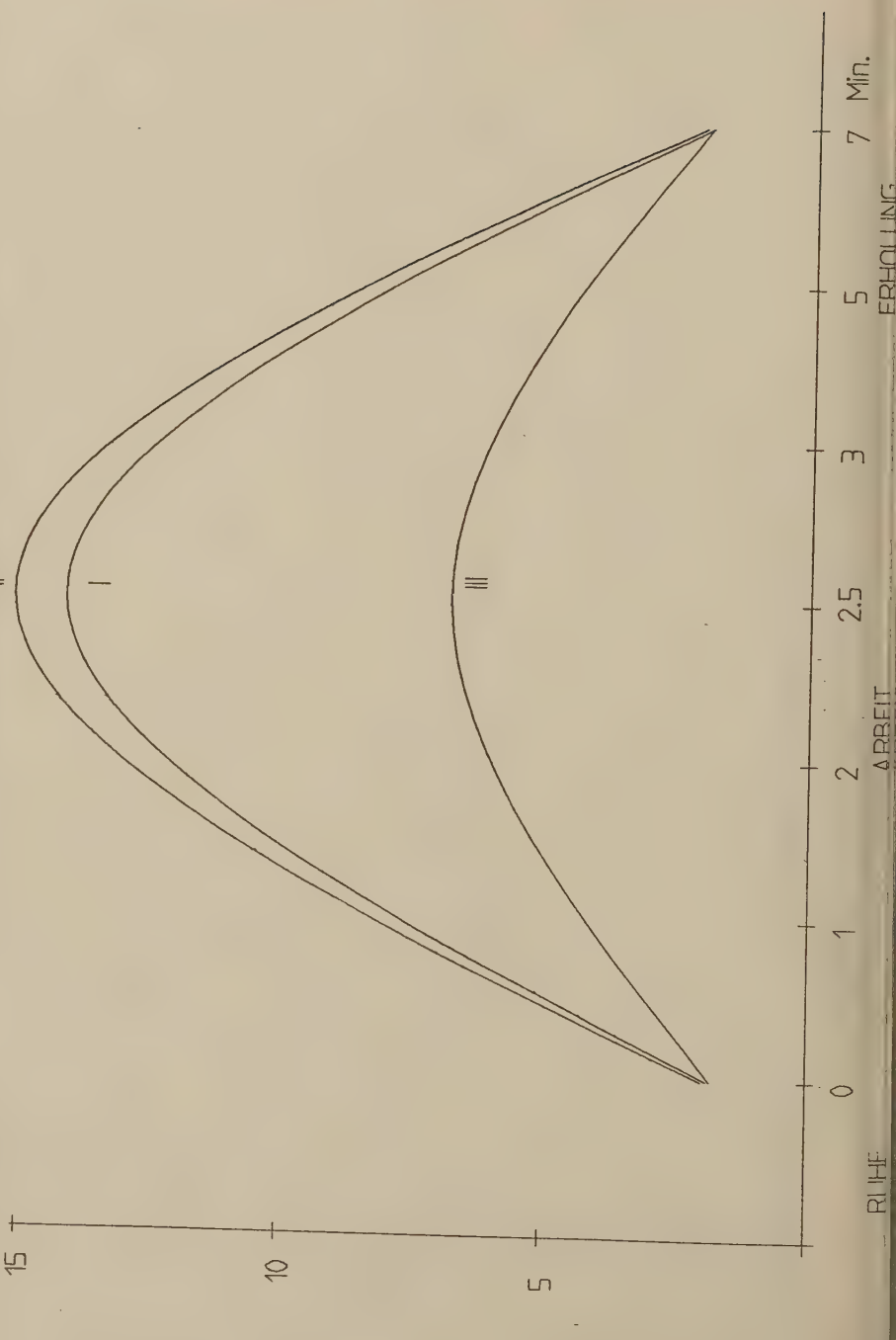


Abbildung 4: Muskeldurchblutung während des Versuches am arbeitenden Muskel
 Kontrollgruppe (I), Insulin (II), Insulin + Trasylol (III)

ml/(100gGew.xMin.)



IV VERGLEICH DER EINZELNEN KOLLEKTIVE

A) Versuche am ruhenden Muskel

Hier wurden Kollektive mit und ohne dem Proteasen-inhibitor verglichen.

1) Glucosekonzentration

Die arterielle Glucosekonzentration ist in beiden Gruppen über den gesamten Versuchsablauf annähernd gleich.

Während der Basalperiode weist die venöse Glucosekonzentration keinen signifikanten Unterschied auf. Im weiteren Verlauf der Versuche sahen wir nach Insulininfusion in der ersten Gruppe, sowie nach Insulin-Trasylol^R-Infusion in der zweiten Gruppe eine Abnahme der Glucosekonzentration; die arterio-venöse Differenz ist in der Gruppe mit dem Proteaseninhibitor kleiner, als Hinweis darauf, daß in dieser Gruppe weniger Glucose verbraucht wurde. 5 Minuten nach Infusionsbeginn ist die arterio-venöse Differenz in beiden Gruppen fast gleich, im weiteren Verlauf wird der Unterschied ausgeprägter, nach 20 Minuten beträgt die arterio-venöse Differenz in der Gruppe ohne dem

Proteaseninhibitor 163 ± 35 , in der Gruppe mit dem Proteaseninhibitor 112 ± 21 . Am Ende des Versuches (nach 30 Minuten) beträgt sie in der Gruppe ohne den Inhibitor 141 ± 17 , in der Gruppe mit dem Inhibitor nur noch 61 ± 26 . Wenn wir den Unterschied zur Basalkonzentration in beiden Gruppen vergleichen, sehen wir einen signifikanten Unterschied ($p < 0.01$) in der Gruppe ohne den Inhibitor, während in der Gruppe mit dem Inhibitor dies nicht zutrifft.

Die %E verhält sich analog zur arteriö-venösen Differenz, am Anfang des Versuches ist sie in beiden Gruppen fast gleich (10.72% und 10.24%); am Ende beträgt sie in der Gruppe ohne den Inhibitor 30.39%, ist also 2.3 mal so groß wie in der Gruppe mit dem Inhibitor (13.31%).

Wenn wir jetzt die Muskeldurchblutung berücksichtigen und die Glucoseaufnahme in beiden Gruppen vergleichen, sehen wir während der Basalperiode keinen signifikanten Unterschied. Nach Infusionsbeginn wird diese Differenz ausgeprägter und zeigt schon nach 10 Minuten einen signifikanten Unterschied ($p < 0.01$). Wir sehen eine signifikante Zunahme des Glukoseverbrauches unter Insulinwirkung ($p < 0.01$) während des ganzen Versuches. Wenn aber zusätzlich Trasylo^R infundiert wird, wird dieser Unterschied gegenüber der Basalperiode

nicht so ausgeprägt ($p < 0.05$). Am Ende des Versuches ist in dieser Gruppe keinen signifikanten Unterschied mehr zu sehen.

2) Lactatkonzentration

Die arterielle Lactatkonzentration ist in der Gruppe mit dem Proteaseninhibitor insgesamt etwas höher, in beiden Gruppen ist sie über den gesamten Versuchsablauf gleichbleibend.

Die venöse Lactatkonzentration war ebenfalls in der Gruppe mit dem Inhibitor insgesamt höher, in der Gruppe ohne dem Inhibitor konnte aber ein stärkerer Anstieg verzeichnet werden. Demzufolge war die arterio-venöse Differenz in der Gruppe ohne dem Inhibitor eindeutig größer als in der anderen Gruppe, ebenfalls auch die %E.

Wenn wir die Lactatproduktion nach Berücksichtigung der Durchblutung vergleichen, besteht ein Unterschied zwischen beiden Gruppen, wobei die höheren Werte in der Gruppe ohne Trasylol^R zu finden sind; am Versuchsende ist dieser Unterschied signifikant ($p < 0.05$). Gegenüber dem Basalwert ist in beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied der Lactatproduktion während des Versuchsablauf zu verzeichnen.

Tabelle 25

Muskeldurchblutung, arterio-tiefvenöse Differenz der Substrate während der Versuche am ruhenden Muskel: Gruppe mit Insulin (I) und Gruppe mit Insulin+Trasylol (II)

	Basal	5	10	15	20	25	30 Min.
Muskeldurchblutung (ml/100gGew.xMin)							
I	2.6±0.1	2.7±0.2	2.6±0.2	2.6±0.3	2.8±0.3	2.8±0.4	2.8±0.3
II	2.5±0.8	2.6±0.9	2.3±0.5	2.3±0.7	2.5±0.8	2.4±0.8	2.6±1
Sauerstoff (ml/100ml)							
I	8.0±2.5	7.1±2.6	9.2±2	7.7±3	9.3±4.1	7.6±2.7	5.8±3.3
II	9.4±2.4	6.7±2.3	7.6±2.6	8.4±2.2	8.7±0.9	9.2±2.2	9.7±1.9
Glucose (μmol/100ml)							
I	23±3	49±15	107±17	139±19	163±35	133±18	141±17
II	23±7	47±9	80±16	105±24	112±21	98±24	67±26
Lactat (μmol/100ml)							
I	-10.1±3	-17.3±2	-20.9±12	-26.1±12	-28.0±15	-29.5±14	-24.9±12
II	-11.6±4	-9.3±3	-8.9±2	-11.7±3	-14.3±4	-14.7±4	-3.1±3

Abbildung 5: Glucoseverbrauch während des Versuches am ruhenden Muskel

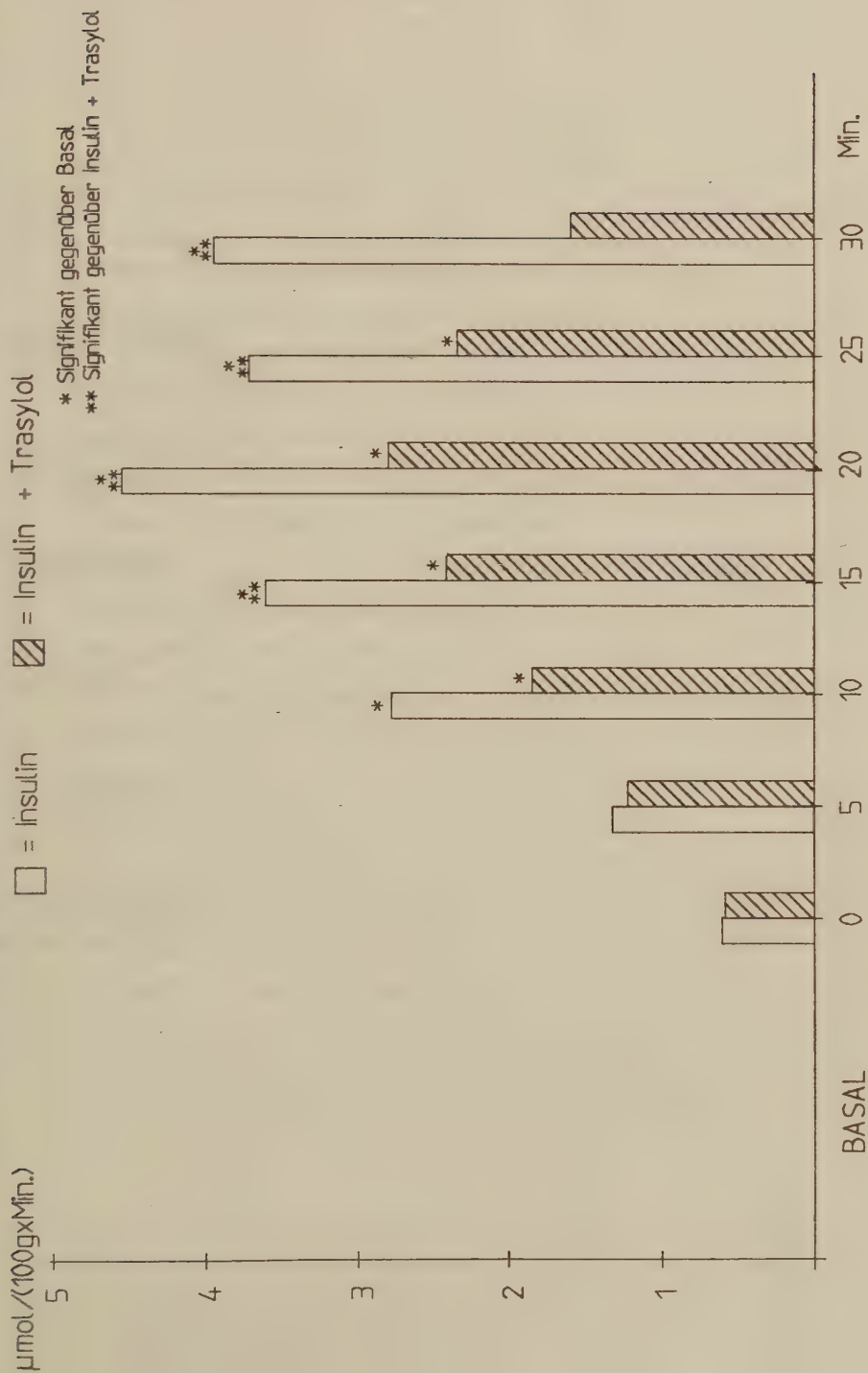
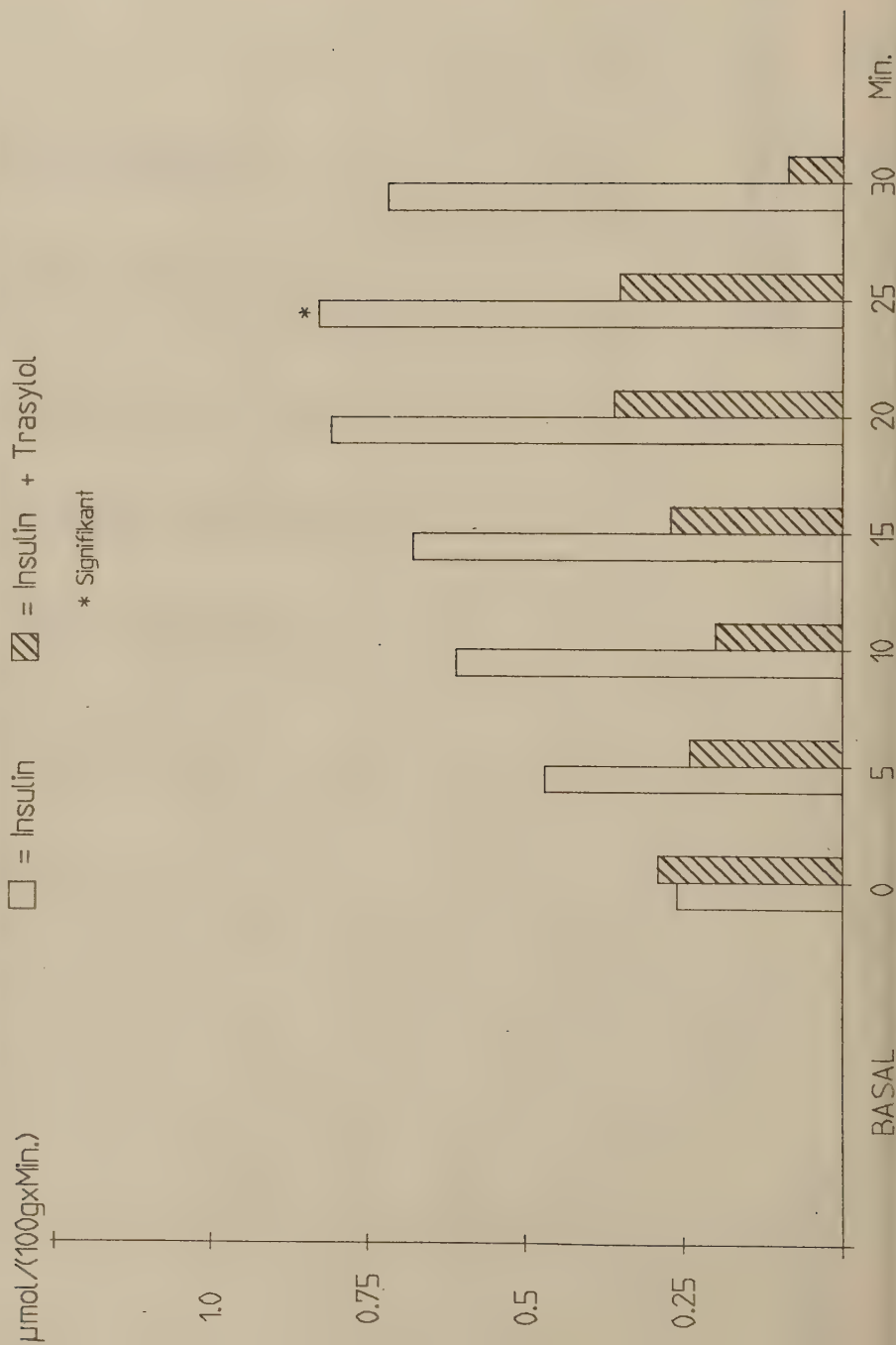


Abbildung 6: Lactatproduktion während des Versuches am ruhenden Muskel



B) Versuche am arbeitenden Muskel

1) Glucosekonzentration

Die arteriellen Glucosekonzentrationen sind in allen drei Gruppen (Kontrollgruppe, Gruppe ohne den Inhibitor, Gruppe mit dem Inhibitor) über den gesamten Versuchsablauf konstant geblieben und weisen untereinander keine Differenzen auf.

Die venöse Glucosekonzentration ist während der Basalperiode in allen drei Gruppen annähernd gleich und konstant. Nach Arbeitsbeginn sahen wir in allen drei Gruppen eine Konzentrationsabnahme als Zeichen der vermehrten Glucoseaufnahme. Dieser Konzentrationsabfall fällt am stärksten bei der Gruppe mit Insulin ohne den Inhibitor auf. Die Gruppe mit dem Inhibitor gleicht der Kontrollgruppe. 3 Minuten nach Arbeitsbeginn sahen wir in der Gruppe ohne den Inhibitor eine venöse Konzentration von $415 \mu\text{mol}/100\text{ml}$ und eine %E von 11.32%; in der Kontrollgruppe betrugen die Werte $437 \mu\text{mol}/100\text{ml}$ und 7.78%; in der Gruppe mit dem Inhibitor $448 \mu\text{mol}/100\text{ml}$ und 8.19%.

Wenn wir die Glucoseutilisation vergleichen, sehen wir in der Basalperiode gleiche Werte in allen drei Gruppen. Eine Zunahme des Utilisationswertes während

der Arbeit sahen wir in allen drei Gruppen, am stärksten in der Gruppe ohne den Inhibitor. Ein signifikanter Unterschied ($p < 0.05$) ist zwischen den Gruppen ohne und mit dem Inhibitor zu verzeichnen. Gegenüber der Kontrollgruppe weist die Gruppe ohne den Inhibitor keinen signifikanten Unterschied auf, während bei der Kontrollgruppe gegenüber der Gruppe mit dem Inhibitor ein signifikanter Unterschied zu verzeichnen ist ($p < 0.05$). In der Erholungsphase besteht ein signifikanter Unterschied zwischen der Kontrollgruppe und der Gruppe ohne den Inhibitor ($p < 0.01$), während die Gruppen mit und ohne Inhibitor untereinander, sowie die Gruppe mit dem Inhibitor gegenüber der Kontrollgruppe, keinen signifikanten Unterschied aufweisen.

2) Lactatkonzentration

Die arterielle Lactatkonzentration ist in allen drei Gruppen während des gesamten Versuchsablaufes konstant geblieben, wobei die Werte in der Gruppe ohne den Inhibitor insgesamt niedriger ausgefallen sind.

Die venöse Lactatkonzentration ist während der Basalperiode in allen drei Gruppen konstant. In der Arbeitsphase war die höchste venöse Konzentration in der

Kontrollgruppe, die niedrigste in der Gruppe ohne Trasylol^R zu verzeichnen. Die Gruppe mit dem Inhibitor lag insgesamt etwas höher als die Gruppe ohne, erreichte aber die Werte der Kontrollgruppe nicht. In der Erholungsphase war die venöse Konzentration in der Kontrollgruppe am höchsten, in den anderen zwei Gruppen waren die Konzentrationswerte insgesamt niedriger, wobei die Gruppe mit dem Inhibitor die etwas höheren Werte aufwies.

Bei der Lactatproduktion war während der Basalperiode kein signifikanter Unterschied zwischen der Kontrollgruppe und den Gruppen mit und ohne den Inhibitor zu verzeichnen. Auch untereinander wiesen die Gruppen mit und ohne den Inhibitor keinen signifikanten Unterschied auf. In der Arbeitsphase besteht ein signifikanter Unterschied zwischen der Kontrollgruppe und der Gruppe mit dem Inhibitor ($p < 0.02$). Die Gruppe ohne den Inhibitor zeigte weder gegenüber der Kontrollgruppe noch gegenüber der Gruppe mit dem Inhibitor einen signifikanten Unterschied. In der Erholungsphase sahen wir keinen signifikanten Unterschied zwischen der Kontrollgruppe und der Gruppe mit dem Inhibitor, wie auch die Gruppe ohne den Inhibitor gegenüber den anderen zwei Gruppen keinen Signifikanz aufwies.

Tabelle 26

Muskeldurchblutung, arterio-tiefvenöse Differenz der Substrate während der Versuche am arbeitenden Muskel: Kontrollgruppe (K), Gruppe mit Insulin (I) und Gruppe mit Insulin+Trasylol (II)

		Ruhe		Arbeit		Erholung
		Basal	Insulin	2.5	3	4 Min.
Muskeldurchblutung (ml/100gGew.xMin)	K					
	I	1.86±0.1			14.2±1.6	1.99±0.1
	II	1.98±0.2			15.2±2.3	2.12±0.2
		1.80±0.1			6.8±0.7	2.00±0.1
Sauerstoff (ml/100ml)	K	7.8±0.5		14.9±1.4	14.7±1.2	7.7±3.5
	I	8.7±0.5	7.9±0.5	14.1±1.3	14.4±1.3	7.4±3.4
	II	7.2±0.4	5.6±0.5	13.3±1.7	12.9±1.3	8.5±1.3
Glucose (μmol/100ml)	K	31±1				34±6
	I	30±2.9	42±5.2	40±5	37±5	64±9
	II	32±2.3	41±4.6	40±7	40±5	50±17
Lactat (μmol/100ml)	K	-15.0±0.1		-40.3±7	-37.2±7	-22.3±4
	I	-17.4±0.8	-16.8±1.9	-20.4±4	-18.2±3	-19.9±4
	II	-10.6±0.3	-11.7±1.2	-21.5±11	-18.8±9	-7.0±4

Abbildung 7: Glucoseverbrauch während des Versuches am arbeitenden Muskel

$\mu\text{mol}/(100\text{g}\times\text{Min})$

□ = Kontrollgruppe ▨ = Insulin ▩ = Insulin + Trasytol

* Signifikant gegenüber Basal

** Signifikant gegenüber Insulin + Trasytol

*** Signifikant gegenüber Kontrollgruppe

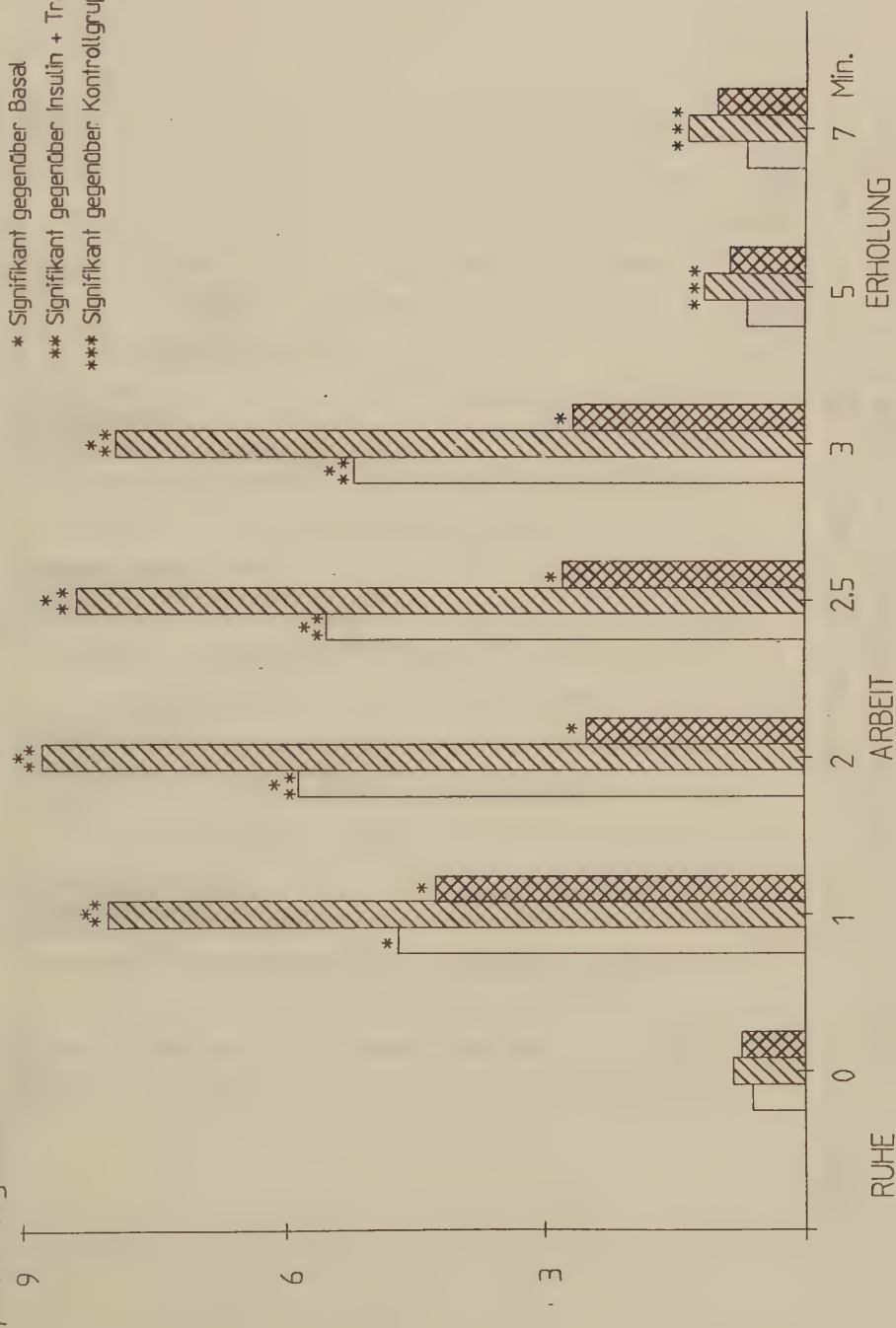
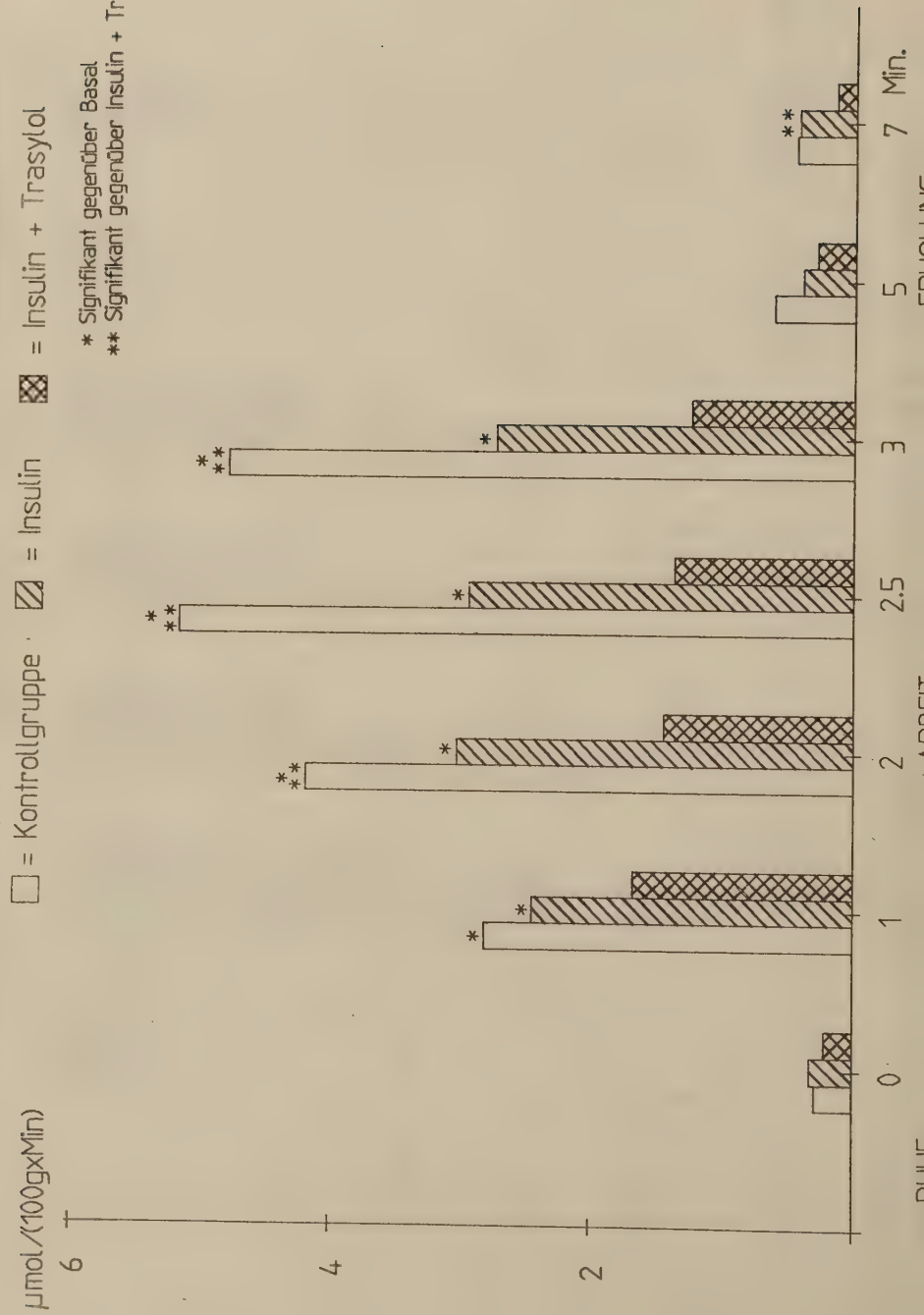


Abbildung 8: Lactatproduktion während des Versuches am arbeitenden Muskel



V DISKUSSION

Ziel dieser Arbeit war zu untersuchen, ob die bekannte Insulinwirkung auf den Kohlenhydratstoffwechsel des Muskels durch die Gabe eines Proteasenhemmers (Kallikrein-Trypsin-Inhibitor = Trasylol^R) blockiert oder sogar aufgehoben wird. Dieses wurde einerseits am ruhenden Muskel untersucht, andererseits wurden Versuche am arbeitenden Muskel durchgeführt. Dabei wurde die Wirkung von Arbeit auf den Kohlenhydratstoffwechsel des Muskels zunächst in einer Kontrollgruppe (Infusion von physiol. NaCl) untersucht, und dann erst die zusätzliche Wirkung von Insulin sowie von Insulin+Trasylol^R.

Als Modell diente der menschliche Unterarm, wobei die Differenz der arteriellen sowie tiefvenösen Konzentrationen der Substrate gemessen wurde wie schon früher beschrieben. Unsere Ergebnisse des Substratstoffwechsels und Durchblutung stehen im guten Einklang mit diesen Arbeiten (1,38). Wir mußten aber zusätzlich kleine Mengen Glucose infundieren um die arterielle Glucosekonzentration aufrechtzuerhalten (siehe Methodik). Somit fielen unsere arterio-venöse Differenzen etwas höher aus. Durch Berücksichtigung der Durchblutung konnte dann der Verbrauch sowie die Bildung des

jeweiligen Substrates dokumentiert werden.

Bei niedrigen Insulinspiegeln kann die Aktivität von Insulin nur gesteigert werden mit Hilfe einer Durchblutungssteigerung (42). Nicht alle Mittel die die Durchblutung im Muskel steigern führen jedoch zu diesem Phänomen, z.B. Papaverin (14). Dies spricht dafür, daß das durchblutungssteigernde Agens oder die durchblutungssteigernde Muskularbeit durch besondere Faktoren zur gleichzeitigen Verbesserung der Insulinwirkung führt. Nimmt man die Muskularbeit als ein Mittel zur Durchblutungssteigerung, die gleichzeitig zu einer verbesserten Insulinwirkung führt, und erhöht zuvor den basalen Insulinspiegel, wie es in dieser Arbeit geschehen ist, dann stellt sich heraus, daß das Phänomen nicht nur für einen erniedrigten Insulinspiegel gilt, sondern, daß auch bei höheren basalen Insulinspiegeln die gleiche Muskularbeit bei gleichbleibendem Durchblutungsanstieg zu einer noch höheren Glucoseaufnahme und damit zu einer weiter verbesserten Insulinwirkung führt. Man muß sich bewußt sein, daß die Durchblutungssteigerung während Muskularbeit natürlich immer Steigerung des Energieumsatzes, d.h. Substratumsatzes und damit auch Verbesserung der Glucoseverwertung bedeutet. Es ist die Frage ob man diese verbesserte Glucoseverwertung unter diesen Umständen alleinig auf die

Insulinwirksamkeit zurückführen kann, denn es kommen auch biochemische Prozesse zustande, die der Insulinwirksamkeit nicht entsprechen, wie z. B. eine verstärkte Glykogenolyse. Wenn bei einem erniedrigten Energieumsatz Insulin durch Erhöhung seines Spiegels wirksam wird, wie z. B. im ruhenden Muskel, dann ist dies nur sinnvoll deshalb weil Insulin gleichzeitig die vermehrt aufgenommene Glucose in Form von Glykogen zu stapeln vermag. Am Umsatz, d.h. am Energiestoffwechsel ändert sich im Muskel nichts. Ein Insulineffekt auf den Fettstoffwechsel des Muskels, der zu 70% in Ruhe von Fettsäureoxydation lebt, ist ebenfalls erst dann nachweisbar wenn eine systemische Insulinwirkung am entfernt gelegenen Fettgewebe zustande kommt und damit eine Verminderung des Angebotes an Fettsäuren. Es muß deshalb die Frage gestellt werden, was eigentlich mit der vermehrten Glucoseaufnahme im ruhenden Muskel passiert, wenn Durchblutung- und Glucoseaufnahme-fördernde Stoffe verabreicht werden. Handelt es sich tatsächlich um eine "insulin-like-activity", dann müßte die vermehrt aufgenommene Glucose im Glykogen wiederzufinden sein. Würde es sich um eine vermehrte Glycolyse handeln, bei gleichbleibender Fettsäureverwertung im Muskel, dann müßte gleichzeitig mehr Lactat entstehen. Dies ist tatsächlich auch unter Insulin der Fall.

Anschließend soll nur ganz kurz auf die heutige Vorstellung eingegangen werden, wie eine Durchblutungssteigerung bei niedrigen Insulinspiegel überhaupt zu einer Verbesserung der Insulinwirksamkeit führen kann. Da im ruhenden Muskel nicht alle Muskelgebiete gleichförmig durchblutet sind, sondern es Anteile des kapillaren Gefäßnetzes gibt, die geschlossen sind, dort also der Antransport von Insulin bei niedrigem Insulinspiegel auch so langsam erfolgt, daß Rezeptoren für Insulin in diesem Bereich nicht alle besetzt sind, könnte durch die Erweiterung des kapillaren Gefäßnetzes auch auf diese Gebiete und durch Steigerung des Durchflusses durch das kapillare Gefäßnetz das vermehrte Angebot von Insulin eine größere Anzahl von Rezeptoren besetzen. Da darüberhinaus auch noch die besonders auf Insulin reagierenden weißen Muskelfasern im ruhenden Muskel weniger durchblutet sind, besitzt diese Arbeitshypothese größere Wahrscheinlichkeit.

Bei normaler Durchblutung kann die Insulinwirkung nur durch Erhöhung des Insulinspiegels verbessert werden. Dabei führt Insulin, wie schon gesagt, einmal zu einer Stapelung der vermehrt aufgenommene Glucose in Form von Glykogen im Muskel und andererseits zu einer deutlichen Steigerung der Glycolyse und damit zu einer vermehrten Lactatabgabe durch den Muskel. Der beson-

ders bei Muskelarbeit auf die Pyruvatdehydrogenase wirkende Effekt von Insulin mit Zunahme der Pyruvat-oxydation ist in der Ruhesituation verständlicherweise weniger nachweisbar, da der Umsatz des ruhenden Muskels ja nicht gesteigert werden muß. Dieser Effekt macht sich erst bemerkbar dann, wenn das Fettsäureangebot durch die systemische Wirksamkeit von Insulin auf das Fettgewebe zustande kommt. Es gibt sehr wenige Substanzen, die die Fähigkeit besitzen, eine im Vorderarmmodell beim Menschen hervorgerufene Insulinwirksamkeit auf die Glucoseaufnahme zu behindern. Natürlich ist eine solche Insulinresistenz bekannt von Cortison, soll auch beim Diabetes Typ II und bei jedem gesunden Übergewichtigen ebenfalls nachweisbar sein, ist aber nie derartig ausgeprägt, daß eine signifikante Differenz in unserem Modell nachweisbar wäre. Es ist deshalb ausserordentlich erstaunlich, daß mit der Gabe des Proteaseninhibitors die Wirksamkeit des Insulins in diesem Muskelgewebe signifikant reduziert werden kann. Da das kapillare Gefäßnetz und die Durchblutung bei dieser Hemmung der Insulinwirksamkeit keine Rolle spielen kann, denn die Durchblutung verändert sich nicht - ist eine direkte Einwirkung auf die uns heute noch wenig bekannten molekularen Vorgänge im Wirkungsmechanismus von Insulin wahrscheinlich. Dies würde auch

durch die Untersuchungen unterstützt, die von Czech (41), der Larner' Gruppe (25) und von Jarett (31) im National Institute of Health durchgeführt wurden, und die dafür sprechen, daß Insulin, wenn es selbst nicht als Protease wirksam wird, so doch über eine Protease aus einer Membranfraktion ein Peptid abspaltet, das dann als second-messenger in der Zelle tätig werden kann. Unter diesen Aspekten ist es auch interessant, daß die Perfusion des Unterarmes mit einer Protease wie Kallikrein nicht nur zu einer Durchblutungssteigerung, sondern auch zu einer insulin-like-activity auf den Muskelstoffwechsel führt (20). Dieser Effekt der Protease kann durch den hier verwendeten Proteaseninhibitor unterbunden werden. Die in der tiefen Vene hinter dem Muskel ansteigende Konzentration von Bradykinin, die ebenfalls unter dem Proteaseninhibitor vermindert wird, spricht dafür, daß das verwendete Kallikrein als Kininogenase wirksam wurde und der Effekt über die Freisetzung des Nonapeptids zustande kam. Da man heute weiß, daß Bradykinin über Rezeptoren am Muskelgewebe eine Deacylierung an der Membran einleitet, die zur Freisetzung von Arachidonsäure und damit zu einer Steigerung der Prostaglandin E_2 -Konzentration in der Zelle führt, stellt sich die Frage ob Prostaglandin E_2 wohl den letzten Effektor darstellt. Der Versuch Insulin

zusammen mit Kallikrein zu verabreichen um festzustellen, ob das Hormon über die Aktivierung des Enzyms tätig wird, steht noch aus.

Unter Berücksichtigung dieser Tatsachen ist die Reduktion der Insulinwirksamkeit unter Muskulararbeit, wie hier dargestellt, wohl nicht nur auf die gleichzeitige Reduktion der Durchblutung, sondern auch auf eine direkte Wirksamkeit des Proteaseninhibitors im molekularen Geschehen der Insulinwirkung zu suchen. Dafür spricht auch, daß der Hemmeffekt der Proteaseninhibitors nicht nur durch eine Verminderung der Muskeldurchblutung bei Arbeit, sondern auch durch eine signifikante Verminderung der arterio-tiefvenösen Glucosedifferenz zustande kommt.

Es ist interessant, daß bei gleicher Muskelleistung Insulin zu einer Steigerung der Glucoseaufnahme und zu einer Verminderung der Lactatproduktion führt. Da der Sauerstoffverbrauch unter Insulin praktisch gleich bleibt, wie es der gleichen Muskulararbeit entspricht, muß man entweder ein Stapeln der aufgenommenen Glucose in Glykogen bei gleichzeitig stattfindender Glykogenolyse während Muskulararbeit, beziehungsweise eine Umverteilung der Substrate Glucose und Fettsäuren an der Oxydation diskutieren. Es ist bekannt, daß die Phosphofructokinase, das Schlüsselenzym der Glykolyse, bei

Muskularbeit zu maximaler Aktivität bis auf das zweitausendfache gesteigert ist und deshalb nicht limitierend für den Durchsatz der Glucose durch die Glykolyse sein kann. Dies ist, wie die Insulinwirkung zeigt, der Glucosetransport über die Membran. Daß trotz gesteigerter Glykolyserate weniger Lactat entsteht, ist wohl auf die bekannte aktivierende Wirkung von Insulin auf die Pyruvatdehydrogenase zurückzuführen. Von diesen Fakten ausgehend dürfte es sich wohl eher um eine Umverteilung in der Substratoxydation auf präferentielle Verwendung von Glucose handeln. Dies ist ein aus der Literatur bekanntes Phänomen (45).

Interessant ist nun, daß die unter Insulin schon verminderte Lactatabgabe unter dem Einfluß von Trasylol^R noch weiter vermindert wird gegenüber der Kontrollgruppe. Der Sauerstoffverbrauch ändert sich bei gleicher Arbeitsleistung nicht. In Ergänzung zu dem oben Ausgeführten über die Bedeutung und Wirkung des Kallikrein-Kinin-Prostaglandin-Systems ist heute aus den isoliert perfundierten Rattenherzen bekannt, daß die sogenannte "insulin-like-activity" von Kallikrein und Bradykinin über eine Aktivierung der Phosphofructokinase des Schlüsselenzyms der Glykolyse zustande kommen dürfte. Gleichzeitig findet wie unter Muskularbeit über den Abfall der phosphorylierten C6-Körper, besonders

Glucose-6-Phosphat, eine Aktivierung der Glykogenolyse statt (36). Wie Untersuchungen am isolierten Enzym aus Kaninchenherzmuskel vermuten lassen, dürfte dieser Effekt über das Prostaglandin E2 vermittelt werden (Dietze et al.: unveröffentlichte Befunde). Da in isoliert perfundierten Rattenherzen dieser Effekt auf die Phosphofructokinase während der Perfusion mit dem Proteaseninhibitor Trasylol^R signifikant blockiert werden konnte, dürfte es sich bei der verminderten Lactatproduktion während Muskularbeit am Unterarmmodell unter dem Einfluß von Trasylol^R um eine Hemmung der Aktivität des Schlüsselenzyms der Glykolyse handeln. Ob diese Blockierung der Aktivität der Phosphofructokinase bei längerdauernder Arbeit zu einer Verminderung der Arbeitsleistung des Probanden geführt hätte, kann mit dem kurzfristigen Arbeitsversuch in unserem Modell nicht nachgewiesen werden. Wie man jedoch von der angeborenen "Phosphofructokinase-deficiency" weiß, vermögen solche Patienten mit ihren Muskeln akute Arbeiten nicht durchzuführen ohne dabei Muskelkrämpfe zu bekommen. Nur dann, wenn sie die Arbeit langsam beginnen und nur langsam steigern, ist es für diese Patienten möglich ohne Schmerzen Muskularbeit zu vollbringen. Unter dem Einfluß von Trasylol^R ist im Vorderarmmodell des Menschen wie bei diesen Patienten eine

geringere Lactatproduktion nachweisbar. Versuche den angeborenen Defekt durch die Gabe von Bradykinin bzw. Kallikrein oder Prostaglandin E2 zu normalisieren sind in Vorbereitung. Da es bekannt ist, daß die Phosphofructokinaseaktivität selbst bei normal eingestelltem Diabetes mellitus von Typ II und während des postoperativen Stresses signifikant vermindert ist, ergeben sich für die Zukunft neue therapeutische Aspekte. Vorläufige Untersuchungen nach Operationen und bei internistisch kritisch Kranken, die einer parenteralen Ernährung bedürfen, haben unter Zugabe von Bradykinin zur Substratzufuhr eine signifikante Verbesserung der Glucoseverwertung mit Hilfe der Glucose-Clamp-Technik (29) sowie eine signifikante Verbesserung der Stickstoffbilanz gezeigt (49,51,52,53,54).

VI ZUSAMMENFASSUNG

Untersucht wurde die mögliche Hemmung der bekannten Wirkung von Insulin auf den Kohlenhydratstoffwechsel des menschlichen Skelettmuskels durch einen Proteasen-inhibitor (Trasylol^R). Dies geschah durch Messung der arteriellen und tiefvenösen Konzentrationen von Glucose, Lactat, Pyruvat und Sauerstoff, sowie durch Messung der Durchblutung und der tiefvenösen Insulinkonzentration am ruhenden, wie am arbeitenden menschlichen Unterarmmuskel. Zusätzlich wurde in einer Kontrollgruppe die insulinähnliche Wirkung von Arbeit auf den Kohlenhydratstoffwechsel, sowie deren mögliche Hemmung durch Trasylol^R untersucht.

Die Versuche am ruhenden Muskel wurden bei 10 stoffwechselgesunden Probanden vorgenommen. Nach einer Basalperiode von 15 Minuten wurde 30 Minuten lang Insulin in die Brachialarterie (250 μ E Insulin/kgKG $\times$ Min.) infundiert. Der arterielle Glucosespiegel wurde dabei durch eine intravenöse Verabreichung von Glucose (1mg Glucose/kgKG $\times$ Min.) aufrechterhalten. 4 Probanden bekamen gleichzeitig eine Trasylol^R-Infusion (875000 KIE Trasylol^R/45 Min.). Die Versuche am arbeitenden Muskel wurden bei 8 stoffwechselgesunden Probanden vorgenommen. Nach der Basalperiode mußten 3 Minuten lang rhythmisch-iso-

metrische Übungen durchgeführt werden, anschließend folgte eine Ruhephase von 4 Minuten. 10 Minuten vor der Arbeitsperiode wurde mit der Insulininfusion begonnen ($150\mu\text{E}$ Insulin/kgKGxMin.), zur Aufrechterhaltung des Glucosespiegels wurde Glucose intravenös verabreicht (1mg Glucose/kgKGxMin.). 4 Probanden wurde zusätzlich Trasylol^R infundiert (500000 KIE binnen 15 Minuten und anschließend 12500 KIE/Min.). Die alleinige Wirkung von Arbeit wurde in einer Kontrollgruppe untersucht, in der den Probanden ausschließlich eine isotonische Kochsalzlösung verabreicht wurde.

Im einzelnen brachte diese Arbeit folgende Ergebnisse:

1. Die bekannte Wirkung von Insulin und Arbeit auf den Glucoseverbrauch konnte durch Trasylol^R signifikant vermindert werden.
2. Ferner wurde durch Trasylol^R die Lactat- und Pyruvatproduktion vermindert.
3. Der Sauerstoffverbrauch und die tiefvenöse Insulinkonzentration wurde durch Trasylol^R nicht beeinflusst.
4. Trasylol^R verminderte die Durchblutung am arbeitenden, jedoch nicht am ruhenden Muskel.

Gemeinsame klinische Daten, gleiches Substratangebot während des Versuches sowie identische Insulinkonzentrationen in der Muskelvene aller Gruppen schlossen aus, daß der beobachtete Effekt methodisch bedingt war.

Unsere Versuche haben gezeigt, daß möglicherweise eine Protease an der Übertragung der Insulinwirkung auf den Glucosestoffwechsel des menschlichen Skelettmuskels beteiligt ist.

Die Wirkung von Arbeit auf den Stoffwechsel des menschlichen Skelettmuskels durch einen Proteaseninhibitor (Trasylo^R): Dies geschah durch Messung der arteriellen und tiefvenösen Konzentrationen von Glucose, Lactat, Pyruvat und Sauerstoff, sowie durch Messung der Durchblutung und der tiefvenösen Insulinkonzentration am ruhenden, wie am arbeitenden menschlichen Unterarmmuskel. Zusätzlich wurde in einer Kontrollgruppe die insulinähnliche Wirkung von Arbeit auf den Kohlenhydratstoffwechsel, sowie deren mögliche Hemmung durch Trasylo^R untersucht.

Die Versuche am ruhenden Muskel wurden bei 10 stoffwechselgesunden Probanden vorgenommen. Nach einer Basalperiode von 15 Minuten wurde 30 Minuten lang Insulin in die Brachialarterie (250 µE-Insulin/kgKGxMin.) infundiert. Der arterielle Glucosespiegel wurde dabei durch eine intravenöse Verabreichung von Glucose (1mg-Glucose/kgKGxMin.) aufrechterhalten. 4 Probanden bekamen gleichzeitig eine Trasylo^R-Infusion (875000 KIE Trasylo^R/45 Min.). Die Versuche am arbeitenden Muskel wurden bei 8 stoffwechselgesunden Probanden vorgenommen. Nach der Basalperiode mußten 3 Minuten lang rhythmische Iso-

VII LITERATURVERZEICHNIS

1. Andres, R. Baltzan, M.A., Cadar, G., Zierler, K.L.:
Effect of insulin on carbohydrate metabolism and
on potassium in the forearm of man.
J. Clin. Invest. 41, 108-115 (1962)
2. Berger, M., Hagg, S., Ruderman, N.B.:
Glucose metabolism in perfused skeletal muscle.
Interaction of insulin and exercise on glucose up-
take.
Biochem. J. 146, 231-238 (1975)
3. Bergmeyer, H.U., Bernt, E., Schmidt, F., Stork, H.:
D-Glukose. Bestimmung mit Hexokinase und Glukose-6-
Phosphat-Dehydrogenase, in:
Methoden der enzymatischen Analyse, Bd.II., 1163
Verlag Chemie, Weinheim (1970)
4. Bouchardat, M.:
De l'entrainement on l'exercice forcé appliqué au
traitement de la glucoseurie.
Annuaire de thérapeutic de matière medical pour 1865,
291-335 (1865)
5. Brod, J., Hejl, Z., Ulrych, M.:
Metabolic changes in the forearm muscle and skin
during emotional muscular vasodilatation.
Clin. Sci. 25, 1-10 (1963)

6. Brodie, T., Russel, A.E.:
On the determination of the rate of blood flow
through an organ.
J. Physiol. 32, 157 (1905)
7. Bürger, M., Kramer, H.:
Über die durch Muskelarbeit hervorgerufene Steigerung
der Insulinwirkung auf den Blutzuckergehalt beim nor-
malen und gestörten Kohlenhydratstoffwechsel und
ihre praktische und theoretische Bedeutung.
Klin. Wochenschrift 7, 745-750 (1928)
8. Chaveau, M.A., Kaufman, M.:
Expériences pour la détermination du coefficient de
l'activité nutritive et respiratoire de muscles en
repos et en travail.
Compt. Rend. Acad. Sci. 104, 1126-32 (1877)
9. Czech, M.P.:
Insulin action.
J. Am. Med. Assoc. 70, 142-150 (1981)
10. Czok, R., Lamprecht, W.:
Pyruvat, Phosphoenolpyruvat und D-Glyzero-2-Phos-
phat, in:
Bergmeyer, H.U.: Methoden der enzymatischen Analyse,
Bd.II., Verlag Chemie, Weinheim (1970)
11. Dietze, G., Wicklmayr, M.:
Evidence for a participation of the kallikrein-kinin-

system in the regulation of muscle metabolism during muscular work.

FEBS-Lett. 74, 205-208 (1977a)

12. Dietze, G., Wicklmayr, M.:

Effekt von Bradykinin auf die Glukoseaufnahme durch die Muskulatur beim Menschen.

Klin. Wschr. 55, 357-358 (1977b)

13. Dietze, G., Wicklmayr, M., Mayer, L.:

Evidence for a participation of the kallikrein-kinin-system in muscle metabolism during hypoxia.

Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 358, 633-638 (1977)

14. Dietze, G., Wicklmayr, M., Mayer, L., Böttger, I., v. Funcke, H.J.:

Bradykinin and human forearm metabolism: inhibition of endogenous prostaglandin synthesis.

Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 359, 369-378 (1978a)

15. Dietze, G., Wicklmayr, M., Böttger, I., Mayer, L.:

Inhibition of insulin action on glucose uptake into skeletal muscle by a kallikrein-trypsin inhibitor.

Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 359, 1209-15 (1978b)

16. Dietze, G., Wicklmayr, M., Böttger, I., Mayer, L.:

Insulin action on glucose uptake into skeletal muscle: inhibition of endogenous biosynthesis of prostaglandins.

FEBS-Lett. 92, 294-298 (1978c)

17. Dietze, G., Wicklmayr, M., Böttger, I., Schiffman, R., Geiger, R., Fritz, H., Mehnert, H.:

The kallikrein-kinin-system and muscle metabolism: Biochemical aspects.

Agents and Actions 10, 335-338 (1980)

18. Dietze, G., Wicklmayr, M., Lichtneckert, E., Schiffman, R., Waczek, S.L., Brunnbauer, S., Böttger, I., Geiger, R., Fritz, H., Mehnert, H.:

Evidence for an involvement of kinins and prostaglandins in the modulation of the action of insulin induced by changes of the energy state in skeletal muscle tissue. In:

"The Role of Chemical Mediators in Hemodynamic and Metabolic Failure in the Critically-ill" (Ed. R. McConn) Raven Press, New York (1981b)

19. Dietze, G., Wicklmayr, M., Günther, B., Schiffman, R., Geiger, R., Böttger, I., Fritz, H., Heberer, G., Mehnert, H.:

Improvement of insulin action on carbohydrate and protein metabolism by bradykinin in stress-induced insulin resistance in the acutely ill. In:

"The Role of Chemical Mediators in Hemodynamic and Metabolic Failure in the Critically-ill" (Ed. R. McConn) Raven Press, New York (1981b)

20. Dietze, G. et al.:
Kinin-Meeting, Savannah, GA., USA (1984)
21. Fontana, F.:
Beobachtungen über die Natur des thierischen Körpers.
Leipzig, S. 76, (1785)
22. Goldstein, M.S.:
Humoral nature of hypoglycemia in muscular exercise.
Amer. J. Physiol. 200, 67-70 (1961)
- 23a. Günther, B., Wicklmayr, M., Dietze, G., Böttger, I.,
Geiger, R., Schultis, K.:
Beeinflussung der postoperativ gestörten Glukosetoleranz durch Bradykinin.
Chirurg 49, 244-245 (1978)
- 23b. Günther, B., Wicklmayr, M., Dietze, G., Clemens, M.:
Hemmung der postoperativen Katabolie durch Bradykinin.
Chirurg 50, 108-110 (1979)
24. Gutmann, J., Kachel, V., Bründl, G.:
Vergleichende Messungen mit neuen rheographischen
und plethymographischen Durchblutungsmeßgeräten.
Elektromedizin 87, 38 (1969)
25. Hidaka, H., Howard, B.V., Kosmakos, F.C., Fields, R.M.,
Craig, J.W., Bennet, P.H., Lerner, J.:
Insulin stimulation of glycogen synthase in cultured
human diploid fibroblasts.
Diabetes 29, 806-810 (1980)

26. Hohorst, H.J.:

L-(+)-Laktat, in:

Bergmeyer, H.U.: Methoden der enzymatischen Analyse,
Bd. II, 1425, Verlag Chemie, Weinheim (1970)

27. Holm, J., Bylund-Fellenius, A.C., Hammarsten, J.,
Schersten, T., Krotkiewsky, M.:

Fibre types and capillary supply in the gastrocnemius
muscle of patients with intermittend claudication.

Eur. J. Clin. Invest. 10, 16-20 (1980)

28. Holzmann, G.B., Wagner, H.N., Rabinowitz, M.,
Zierler, K.L.:

Measurement of muscle blood flow in the human fore-
arm with radioactive Krypton and Xenon.

Circ. 30, 27 (1964)

29. Jauch, K.W., Günther, B., Wicklmayr, M., Teichmann, R.,
Hartl, W., Dietze, G.:

Untersuchungen zur postoperativen Isulinresistenz
von Lipolyse und Ketogenese mit Hilfe der Glukose-
Clamp-Technik.

Infusionstherapie 11, 271-274 (1984)

30. Kalant, N., Leibovici, T., Rohan, I., McNeill, K.:

Effect of exercise on glucose and insulin utilization
in the forearm.

Metabolism 27, 333-401 (1978)

31. Kiechle, F.L., Kotagal, N., Popp, D.A., Jarett, L.:
Isolation from rat adipocytes of a chemical mediator
for insulin activation of pyruvate dehydrogenase.
Diabetes 29, 825-855 (1980)
32. Kraft, G.:
Elektrische Methoden der chemischen Analyse.
Frankfurt a. M. (1962)
33. Külz, E.:
Beiträge zur Pathologie und Therapie des Diabetes,
Vol.I, Marburg (1874)
34. Mellanby, J., Williamson, D.H.:
Azetazetat, in:
Bergmeyer, H.U.: Methoden der enzymatischen Analyse,
Bd.II, 1776, Verlag Chemie, Weinheim (1970)
35. Morgan, H.E., Henderson, M.J., Regen, D.M., Park, C.R.:
Regulation of Glucose Uptake in Muscle.
I. The effects of insulin and anoxia on glucose
transport and phosphorylation in the isolated, per-
fused heart of normal rats.
J. of Biol. Chem. 236, 253-259 (1961)
36. Newsholme, E.A.:
Regulation of carbohydrate metabolism in muscle:
Identification of regulatory enzymes. In:
Regulation in Metabolism, (eds. E.A. Newsholme, C.
Start), J. Wiley and sons, London, 103-112 (1973)

37. Owen, O.E., Felig, P., Morgan, A.P., Wahren, J., Cahill jr., G.F.:
Liver and kidney metabolism during prolonged starvation.
J. Clin. Invest. 48, 575 (1969)
38. Pozefsky, Th., Felig, P., Tobin, J.D., Soeldner, J.S., Cahill jr., G.F.:
Amino acid balance across tissues of the forearm in postabsorptive man. Effects of insulin at two dose levels.
J. Clin. Invest. 48, 2273-2282 (1969)
39. Rabinowitz, D., Zierler, K.L.:
Forearm metabolism in obesity and its response to intraarterial insulin. Characterization of insulin resistance and evidence for adaptive hyperinsulinism.
J. Clin. Invest. 41, 2173 (1962)
40. Sadler, W.:
Über den Blutstrom in den ruhenden, verkürzten und ermüdeten Muskeln des lebenden Tieres.
Ber. Sächs. Gesellsch. Wiss. Math.-Phys., 195 (1869)
41. Seals, I.R., Czech, M.P.:
Evidence that insulin activates an intrinsic plasma membrane protease in generating a secondary chemical mediator.
J. Biol. Chem. 255, 6529-6531 (1980)

42. Schultz, T.A., Lewis, S.B., Westbier, D.K., Wallin, J.D., Gerich, J.E.:
Glucose delivery: a modulator of glucose uptake in contracting skeletal muscle.
Am. J. Physiol. 233, 514-518 (1977)
43. Tønnesen, K.H., Sejrsen, P.:
Inert gas diffusion method for measurement of blood flow. Comparison of bolus injection to directly measured blood flow in the isolated gastrocnemius muscle.
Circ. Res. 20, 552 (1967)
44. Trousseau, A.:
Clinical Medicine. (Lectures delivered at the Hotel Dieu, Paris)
P. Blakiston, Son & Co., Philadelphia, Vol. II,
Lecture 64, 307-331 (1882)
45. Vranic, M., Berger, M.:
Exercise and diabetes mellitus.
Diabetes 28, 147-163 (1979)
46. Vranic, M., Wrenshall, G.A.:
Exercise, insulin and glucose turnover in dogs.
Endocrinology 85, 165-171 (1969)
47. Wahren, J.:
Quantitative aspects of blood flow and uptake in the human forearm during rhythmic exercise.
Acta Physiol. Scand. 67, Suppl. 269, 1-93 (1966)

48. Whitney, R.J.:

Measurement of volume changes in human limbs.

J. Physiol. 121, 1 (1953)

49. Wicklmayr, M., Dietze, G.:

Effekt of oral kallikrein and intrabrachial-arterial bradykinin on forearm metabolism in maturity onset diabetes. In:

Kininogenases, Haberland, G.L., Rohen, J.W., Suzuki, T. (eds.), 299-308 (1977)

50. Wicklmayr, M., Dietze, G.:

On the mechanism of glucose release from the muscle of juvenile diabetics in acute insulin deficiency.

Eur. J. Clin. Invest. 8, 81 (1978)

51. Wicklmayr, M., Dietze, G., Günther, B., Mayer, L.,

Böttger, I., Geiger, R., Schultis, K.:

Verbesserung der gestörten Glukoseverwertung durch Bradykinin bei Diabetikern und bei Patienten im postoperativen Streß.

Klin. Wschr. 56, 1077-1083 (1978)

52. Wicklmayr, M., Dietze, G.:

Improvement of insulin action by bradykinin in the alloxan-diabetic rat.

FEBS-Lett. 106, 125-128 (1979)

53. Wicklmayr, M., Dietze, G., Mayer, L., Böttger, I., Grunst, J.:
Evidence for an involvement of kinin liberation in the priming action of insulin on glucose uptake into skeletal muscle.
FEBS-Lett. 98, 61-65 (1979a)
54. Wicklmayr, M., Dietze, G., Günther, B., Böttger, I., Mayer, L., Janetschek, P.:
Improvement of glucose assimilation and protein degradation by bradykinin in maturity onset diabetes and in surgical patients. In:
Kinins II (Eds. T. Suzuki et al.), Plenum Press, New York, 569-576 (1979b)
55. Der Wilcoxon-Test für 2 Stichproben. In:
Dokumenta Geigy, Wiss. Tabellen, 7. Auflage, 193 (1968)
56. Williamson, D., Mellanby, J.:
Beta-Hydroxybutyrat, In:
Bergmeyer, H.U.: Methoden der enzymatischen Analyse, Bd. II, Verlag Chemie, Weinheim (1970)
57. World Medical Association:
Declaration of Helsinki
Br. Med. J. II, 177 (1964)

Anhang:

Tabellen der Einzelabnahmen

Tabelle 2

Arterielle und tiefvenöse Glukosekonzentration ($\mu\text{mol}/100\text{ml}$) während
des Versuches am ruhenden Muskel: Gruppe mit Insulin

Nr.	Name	O	O	O	0	5	10	15	20	25	30	Min.
1	WA	A 424 V 420	429 424	424 410	429 410	449 359	435 305	443 276	462 301	467 319	493 319	
2	PL	A 451 V 427	447 429	447 421	439 414	439 382	449 290	447 278	445 294	445 276	447 305	
3	KÜ	A 510 V 437	508 431	491 467	518 483	506 479	477 426	449 384	465 384	463 402	477 384	
4	CH	A 459 V 443	463 447	453 439	463 439	459 366	450 315	455 359	471 394	459 361	463 372	
5	WE	A 453 V 451	456 443	453 433	449 433	453 439	449 364	453 296	459 256	453 301	459 311	
6	AL	A 453 V 414	439 414	433 414	433 414	433 423	433 351	463 286	433 305	443 272	443 246	
	$\bar{x}$ SEM	A 458 11	457 11	450 9	455 14	457 11	449 6	452 3	459 6	455 4	464 8	
	$\bar{x}$ SEM	V 432 6	431 5	431 9	432 11	408 19	342 20	313 19	322 22	322 21	323 20	

Tabelle 3

Arterielle und tiefvenöse Laktatkonzentration ($\mu\text{mol}/100\text{ml}$) während
des Versuches am ruhenden Muskel: Gruppe mit Insulin

Nr.	Name	O	O	O	O	5	10	15	20	25	30 Min.
1	WA A V	29.2 30.7	22.0 25.7	23.4 28.7	23.1 31.7	22.7 71.4	21.9 99.2	25.8 108.4	28.2 125.4	23.4 117.3	26.0 105.4
2	PL A V	27.6 49.1	24.7 42.8	27.1 47.1	24.8 50.1	24.8 50.5	25.1 45.2	21.8 44.8	23.1 43.6	24.5 47.6	24.3 44.5
3	KÜ A V	62.8 66.4	61.3 63.0	60.2 61.4	59.5 64.0	40.1 48.5	48.4 53.8	48.5 51.2	47.8 52.1	43.8 49.7	40.8 51.2
4	CH A V	29.1 27.5	31.7 26.2	28.9 31.2	27.8 34.0	28.2 29.2	30.1 34.5	32.4 40.3	30.1 34.4	26.3 33.6	27.1 33.9
5	WE A V	63.3 73.8	63.3 74.0	62.5 74.4	61.9 74.1	60.4 66.9	60.3 69.8	60.1 90.3	59.9 92.5	58.1 93.0	60.3 90.6
6	Al A V	52.3 54.4	46.9 55.8	44.2 49.1	48.6 52.5	40.0 53.7	43.2 51.8	39.5 49.7	38.4 47.6	39.4 51.3	59.7 62.2
	$\bar{X}$ SEM	44.1 7	41.7 7	41.1 7	41.0 7	36.0 6	38.2 6	38.0 6	37.9 6	35.9 6	39.7 7
	$\bar{X}$ SEM	50.3 8	47.9 8	48.7 7	51.1 7	53.4 6	59.1 9	64.1 11	65.9 14	65.4 13	64.6 11

Tabelle 4

Arterielle und tiefvenöse Pyruvatkonzentration ($\mu\text{mol}/100\text{ml}$) während
des Versuches am ruhenden Muskel: Gruppe mit Insulin

Nr.	Name	O	O	O	O	5	10	15	20	25	30 Min.
1	WA	A 2.0 V 3.1	2.4 3.0	1.7 2.5	2.1 2.2	1.6 2.3	1.7 2.8	0.7 2.6	0.3 2.9	0.3 2.0	0.3 1.3
2	PL	A 2.9 V 3.5	3.2 3.5	3.4 3.2	3.3 3.3	2.0 2.5	1.3 2.0	1.4 2.0	1.1 1.6	1.0 1.5	1.0 1.0
3	KÜ	A 6.2 V 4.4	5.7 4.5	5.5 4.5	5.5 3.6	4.2 3.2	4.2 2.8	2.8 1.6	2.5 1.9	0.7 1.6	0.6 1.6
4	CH	A 3.9 V 5.4	3.6 4.5	3.4 4.0	3.3 3.7	3.8 4.1	4.6 5.1	5.0 5.7	4.5 5.4	3.3 4.4	2.2 4.4
5	WE	A 3.3 V 4.6	3.9 4.5	3.2 4.1	3.3 4.8	2.7 4.3	2.6 4.4	4.0 5.6	5.0 6.9	3.2 5.1	2.9 4.0
6	AL	A 3.0 V 3.0	3.0 3.2	2.5 3.1	2.9 3.0	2.5 3.6	3.1 3.1	3.0 3.1	3.0 3.3	2.8 2.9	2.7 3.2
	$\bar{X}$ SEM	A 3.6 0.6	3.6 0.5	3.3 0.5	2.9 0.6	2.6 0.5	2.9 0.5	2.8 0.7	2.7 0.8	1.8 0.6	1.6 0.5
	$\bar{X}$ SEM	V 4.0 0.4	3.9 0.3	3.5 0.3	3.4 0.4	3.3 0.3	3.4 0.5	3.4 0.7	3.7 0.8	2.9 0.6	2.6 0.6

Tabelle 5

Arterielle und tiefvenöse Azetazetatkonzentration ($\mu\text{mol}/100\text{ml}$) während
des Versuches am ruhenden Muskel: Gruppe mit Insulin

Nr.	Name	O	O	O	O	5	10	15	20	25	30 Min.
1	WA	A 5.8 V 4.0	6.4 3.9	6.4 4.1	5.2 4.3	5.7 4.2	5.8 3.7	4.4 2.5	3.6 2.2	3.9 2.2	3.9 2.2
2	PL	A 6.8 V 1.6	6.3 3.7	5.8 3.5	6.2 3.8	5.7 2.8	3.3 2.5	3.0 2.5	2.3 2.3	1.7 1.8	1.3 0.9
3	KÜ	A 4.1 V 2.4	3.2 3.1	3.2 3.1	3.2 2.8	3.2 2.8	3.0 2.9	3.1 1.3	3.5 1.7	2.4 1.9	2.3 2.1
4	CH	A 3.6 V 3.0	3.7 3.2	3.4 2.2	3.6 2.3	4.9 3.6	4.8 4.1	5.0 4.2	5.0 4.4	3.2 3.0	2.9 2.5
5	WE	A 4.8 V 2.8	3.9 2.2	3.1 2.1	2.2 1.5	2.6 1.3	2.6 1.9	2.0 2.0	2.8 2.2	2.5 1.4	2.3 1.9
6	AL	A 4.8 V 2.1	4.9 2.2	4.9 2.1	4.5 2.1	4.4 2.9	3.3 2.9	3.0 2.4	3.1 2.6	3.7 2.2	3.0 2.2
	$\bar{X}$ SEM	A 5.0 O.5	4.7 0.6	4.5 0.6	4.2 0.6	4.4 0.5	3.8 0.5	3.4 0.4	3.4 0.4	2.9 0.3	2.6 0.4
	$\bar{X}$ SEM	V 2.7 0.3	3.1 0.3	2.9 0.3	2.8 0.4	2.9 0.4	3.0 0.3	2.5 0.4	2.6 0.4	1.9 0.3	1.7 0.2

Tabelle 6

Arterielle und tiefvenöse Glucosekonzentration ($\mu\text{mol}/100\text{ml}$) während
des Versuches am ruhenden Muskel: Gruppe mit Insulin + Trasylol

Nr.	Name	O	O	O	O	O	O	5	10	15	20	25	30 Min.
1	WÜ	A 483 V 473	483 473	492 473	483 483	502 483	502 473	502 492	512 473	502 473	502 453	492 473	483 473
2	BE	A 465 V 431	463 429	459 416	455 431	447 435	443 439	453 382	457 355	445 323	443 319	435 289	425 269
3	RE	A 443 V 423	443 433	453 414	443 414	433 433	443 414	433 433	443 384	453 345	453 345	443 341	433 321
4	KN	A 439 V 420	435 410	441 414	453 414	453 414	453 437	463 380	441 331	457 293	469 301	455 329	445 319
	$\bar{X}$ SEM	A 457 9	456 9	461 9	458 7	458 13	460 12	467 17	459 12	464 11	466 11	456 11	458 13
	$\bar{X}$ SEM	V 436 11	436 11	429 13	435 14	441 13	440 11	462 15	412 19	358 34	354 29	358 35	397 38

Tabelle 7 Arterielle und tiefvenöse Lactatkonzentration ($\mu\text{mol}/100\text{ml}$) während
des Versuches am ruhenden Muskel: Gruppe mit Insulin + Trasylol

Nr.	Name	0	0	0	0	0	0	0	5	10	15	20	25	30 Min.
1	WÜ A V	49.3 71.7	50.2 65.4	49.2 57.2	48.2 72.9	50.5 75.6	50.2 71.0	53.8 61.5	54.5 62.9	62.2 67.5	47.5 53.5	47.7 74.4	46.7 58.2	(71.2) (69.5)
2	BE A V	61.7 80.8	60.4 81.4	58.4 79.4	61.9 76.8	55.0 78.1	61.1 72.9	53.3	58.9 77.1	58.5 74.0	54.6 78.2	53.9 68.2	53.4 80.9	
3	RE A V	66.5 72.4	70.3 72.8	68.6 75.0	67.5 72.4	77.7 79.4	78.7 84.0	77.5 80.2	75.9 79.7	73.8 80.9	73.8 81.7	74.0 81.5	70.3 80.3	(69.8) (77.7)
4	KN A V	30.7 36.6	32.7 37.2	32.9 38.5	38.6 40.7	37.5 38.3	32.8 37.7	37.8	38.6 45.7	39.7 47.5	37.2 46.5	30.9 39.8	39.2 41.2	
	$\bar{X}$ SEM	52.0 7	53.4 7	52.2 7	53.6 5	55.1 7	55.7 8	55.6 7	56.9 7	58.5 6	53.2 7	51.6 8	50.4 7	(70.5) 1
	$\bar{X}$ SEM	65.3 8	64.2 8	62.5 8	65.7 7	67.8 9	66.4 9	70.8 5	66.3 7	67.4 6	64.9 8	65.9 8	65.1 8	(73.6) 3

Tabelle 8

Arterielle und tiefvenöse Pyruvatkonzentration ($\mu\text{mol}/100\text{ml}$) während
des Versuches am ruhenden Muskel: Gruppe mit Insulin + Trasylol
(nur bei 2 Probanden gemessen)

Nr.	Name	0	0	0	0	0	0	5	10	15	20	25	30 Min.
1	A	2.1	2.1	1.8	1.9	2.3	0.7	0.5	0.4	0.5	0.7	0.4	0.4
	V	3.1	2.9	3.0	2.5	2.9	3.0	2.8	2.7	2.1	2.8	2.3	2.4
2	A	6.4	7.3	7.0	7.2	6.6	6.6	4.7	5.1	3.7	4.9	1.5	1.6
	V	5.1	4.7	5.4	5.6	4.4	4.5	4.7	2.7	4.1	2.1	1.5	0.8
$\bar{X}$ SEM	A	4.2	4.7	4.4	4.5	4.4	3.6	2.8	2.7	2.1	2.8	0.9	1.0
	V	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4	1.1	1.5	0.4	0.4
$\bar{X}$ SEM	A	4.1	3.8	4.2	4.0	3.6	3.7	3.4	2.7	3.1	2.4	1.9	1.6
	V	0.7	0.6	0.8	1.1	0.5	0.5	0.9	0	0.7	0.2	0.3	0.6

Tabelle 9

Arterielle und tiefvenöse Azetazetatkonzentration ($\mu\text{mol}/100\text{ml}$) während
des Versuches am ruhenden Muskel: Gruppe mit Insulin + Trasylol
(nur bei 2 Probanden gemessen)

Nr.	Name	0	0	0	0	0	0	5	10	15	20	25	30 Min.
1	WÜ A V	7.8 2.8	8.5 2.9	9.1 3.6	8.9 2.6	6.6 2.6	6.6 1.9	5.8 2.8	4.8 2.8	5.8 3.1	5.8 3.0	6.0 2.3	5.1 2.7
2	RE A V	1.8 1.6	1.4 1.4	2.7 2.1	2.4 1.4	1.8 1.9	2.0 1.3	0.8 1.4	0.7 1.3	1.1 0.7	1.1 1.8	1.1 0.7	2.2 0.7
	$\bar{X}$ SEM	4.8 3	4.9 3	5.9 3	5.6 3	4.2 2	4.3 2	3.3 2	2.7 2	2.9 1.8	3.4 2	3.5 2	3.6 1.4
	$\bar{X}$ SEM	2.2 0.6	2.1 0.7	2.8 0.7	2.0 0.6	2.2 0.3	1.6 0.3	2.1 0.7	2.0 0.7	1.9 1.2	2.4 0.6	1.5 0.8	1.7 1

Tabelle 10

Arterielle und tiefvenöse Glucosekonzentration ($\mu\text{mol}/100\text{ml}$) während
des Versuches am arbeitenden Muskel: Kontrollgruppe

Nr.	Name	O	O	O	1	2	2.5	3	5	7 Min.
1	NK	A 502 V 453	502 462	502 453	502 453	502 453	502 453	498 453	500 453	502 453
2	P	A 492 V 460	492 470	490 470	494 470	494 470	492 470	492 470	490 475	490 480
3	G	A 492 V 472	492 462	492 482	502 472	492 462	502 472	502 478	492 468	492 463
4	L	A 475 V 433	475 433	475 443	480 433	480 443	475 435	475 433	470 443	475 453
5	A	A 470 V 430	468 440	468 430	465 450	470 415	472 420	470 415	465 420	465 415
6	K	A 476 V 453	476 463	481 449	476 424	478 449	476 451	481 449	481 457	481 467
7	SCH	A 472 V 420	470 424	466 412	470 418	474 414	474 408	472 420	470 422	476 424
8	N	A 420 V 404	424 404	414 402	410 402	404 355	414 378	410 382	414 376	410 361
	$\bar{X}$ SEM	A 475 9	475 8	473 10	475 11	474 11	476 11	475 10	473 10	474 10
	$\bar{X}$ SEM	V 441 8	445 8	443 10	440 9	433 13	436 11	437 11	439 11	439 13

Tabelle 11

Arterielle und tiefvenöse Lactatkonzentration ($\mu\text{mol}/100\text{ml}$) während
des Versuches am arbeitenden Muskel: Kontrollgruppe

Nr.	Name	O	O	O	1	2	2.5	3	5	7 Min.
1	NK	A 55.6 V 77.1	54.6 72.2	56.6 67.5	54.8 68.6	55.1 71.9	55.1 69.8	55.4 70.0	50.3 74.3	48.3 77.7
2	P	A 36.1 V 47.6	35.1 46.0	34.3 43.9	30.6 51.3	28.3 63.9	28.0 83.2	25.8 91.8	25.9 64.1	26.8 45.4
3	G	A 48.3 V 61.3	47.0 61.5	49.1 60.2	49.8 59.6	60.5 80.1	58.3 83.9	53.6 90.8	51.3 102.3	55.9 67.2
4	L	A 36.4 V 50.6	36.4 51.0	34.0 50.1	35.0 160.0	34.6 117.0	35.0 117.0	36.3 108.0	37.0 72.3	36.0 70.8
5	A	A 26.9 V 43.3	25.3 47.9	26.0 44.8	27.2 48.3	27.3 50.2	26.6 61.9	24.9 52.4	26.6 47.8	28.3 49.6
6	K	A 35.9 V 44.4	35.5 41.5	32.1 43.6	33.6 61.4	31.3 66.0	32.8 67.3	35.4 56.2	37.8 46.9	35.6 38.6
7	SCH	A 42.8 V 53.3	43.2 56.1	39.0 55.6	38.8 44.2	39.9 53.9	41.6 86.9	40.3 67.2	36.4 63.4	37.5 64.4
8	N	A 45.8 V 69.6	46.7 68.2	44.2 70.8	40.4 70.6	41.3 71.2	40.0 70.1	39.3 72.6	42.5 79.3	40.7 74.0
	$\bar{X}$ SEM	A 40.9 3	40.5 3	39.4 4	38.8 3	39.8 4	39.7 4	38.9 4	38.5 3	38.6 4
	$\bar{X}$	V 55.8 4	55.5 4	54.6 4	70.5 13	71.8 7	80.0 6	76.1 7	68.8 6	60.9 5

Tabelle 12

Arterielle und tiefvenöse Pyruvatkonzentration ($\mu\text{mol}/100\text{ml}$) während
des Versuches am arbeitenden Muskel: Kontrollgruppe
(nur bei 2 Probanden gemessen)

Nr.	Name	O	O	O	1	2	2.5	3	5	7 Min.
1	P	A	2.5	2.8	2.6	2.8	2.7	2.8	2.6	2.5
		V	4.2	4.2	3.9	4.0	4.8	4.6	4.7	4.2
2	L	A	3.9	4.3	3.9	4.4	4.8	4.3	4.2	4.1
		V	5.1	4.9	5.2	6.8	6.0	6.7	8.9	7.1
	$\bar{X}$ SEM	A	3.2	3.5	3.2	3.6	3.9	3.7	3.4	3.3
			0.6	0.7	0.6	0.8	1.1	0.7	0.8	0.8
	$\bar{X}$ SEM	V	4.6	4.5	4.5	5.5	5.0	5.4	6.8	5.6
			0.4	0.3	0.6	1.3	1	0.6	2.1	1.4

Tabelle 13

Arterielle und tiefvenöse Glucosekonzentration ($\mu\text{mol}/100\text{ml}$) während des Versuches am arbeitenden Muskel: Gruppe mit Insulin

Nr.	Name	O	O	O	O	O	O	1	2	2.5	3	5	7 Min.
1	A V	468 430	470 425	470 450	468 430	470 420	472 420	470 420	470 420	472 420	472 420	475 415	470 410
2	K V	481 467	481 461	476 463	485 459	481 443	481 437	485 430	481 420	481 427	481 430	485 414	485 398
3	SCH V	470 427	466 431	470 433	472 433	476 445	470 426	470 424	472 412	476 420	476 431	470 431	470 424
4	N V	410 378	427 390	426 394	437 404	461 404	463 400	455 394	441 378	439 376	443 380	437 384	437 374
	$\bar{X}$ SEM	457 16	461 12	460 12	465 10	472 5	471 4	470 6	466 9	467 10	468 9	467 11	465 10
	$\bar{X}$ SEM	425 18	427 15	435 15	431 11	428 10	421 8	417 10	407 10	411 12	415 12	411 10	401 11

Tabelle 14

Arterielle und tiefvenöse Lactatkonzentration ($\mu\text{mol}/100\text{ml}$) während
des Versuches am arbeitenden Muskel: Gruppe mit Insulin

Nr.	Name	0	0	0	0	0	0	1	2	2.5	3	5	7 Min.
1	A	A 24.3 V 42.8	26.2 43.6	26.0 44.0	27.2 47.2	23.6 50.8	26.4 43.8	26.1 35.9	26.6 38.0	27.2 35.9	23.3 40.0	21.2 41.1	23.6 44.4
2	K	A 28.2 V 34.4	26.8 30.8	31.1 38.2	30.8 38.0	26.6 37.9	30.0 41.0	26.4 45.5	30.8 50.3	31.2 51.3	34.1 50.6	34.0 49.6	33.2 43.3
3	SCH	A 38.2 V 56.3	33.6 55.8	31.3 58.6	32.5 57.8	31.9 46.4	37.3 47.0	31.4 41.4	34.3 58.8	34.5 59.4	39.3 53.5	41.8 55.7	34.9 54.0
4	N	A 46.4 V 67.5	39.8 66.1	43.0 65.9	38.0 65.9	41.7 56.2	40.1 56.1	41.0 66.1	38.5 66.6	37.8 65.8	41.0 66.5	39.8 63.7	38.3 67.8
	$\bar{X}$ SEM	A 34.3 5	31.6 3	32.8 4	32.1 2	30.9 4	33.4 3	31.2 4	32.5 3	32.7 2	34.4 4	34.2 5	32.5 6
	$\bar{X}$ SEM	V 50.2 8	49.1 8	51.7 7	52.2 6	47.8 4	47.0 3	47.2 7	53.5 6	53.1 7	52.6 6	52.5 5	52.4 6

Tabelle 15

Arterielle und tiefvenöse Glucosekonzentration ($\mu\text{mol}/100\text{ml}$) während des Versuches am arbeitenden Muskel: Gruppe mit Insulin + Trasylol

Nr.	Name	0	0	0	0	0	0	1	2	2.5	3	5	7 Min.
1	NK	A V	502 453	502 453	502 433	502 453	502 443	512 433	502 453	512 463	512 463	512 453	502 443
2	P	A V	492 480	492 470	500 460	510 430	510 460	506 425	500 440	500 445	495 450	492 480	492 480
3	G	A V	492 463	482 478	492 473	482 473	492 473	482 462	492 482	492 463	472 447	472 435	472 435
4	L	A V	480 453	482 433	480 443	475 433	480 453	475 453	480 453	482 453	475 433	475 414	475 384
	$\bar{X}$ SEM	A 5	491 5	489 5	493 5	492 8	495 8	493 9	493 5	496 7	488 10	488 9	485 7
	$\bar{X}$ SEM	V 7	462 7	458 10	457 7	442 10	460 5	443 9	457 9	456 5	448 6	445 15	435 20

Tabelle 16

Arterielle und tiefvenöse Lactatkonzentration ($\mu\text{mol}/100\text{ml}$) während des Versuches am arbeitenden Muskel: Gruppe mit Insulin + Trasylol

Nr.	Name	O	O	O	O	O	0	1	2	2.5	3	5	7 Min.
1	NK	A 55.4 V 62.0	56.1 62.5	53.8 59.3	51.6 69.3	52.8 67.5	51.3 61.2	52.1 57.3	51.0 60.2	51.4 57.2	52.0 58.9	51.2 57.2	49.8 50.0
2	P	A 25.2 V 37.9	24.0 36.0	27.2 34.4	27.2 35.0	25.2 33.1	24.7 37.4	24.6 52.6	25.0 54.0	24.4 56.3	24.0 56.8	23.2 37.3	19.5 25.9
3	G	A 50.0 V 62.7	49.3 60.1	48.5 60.3	48.1 64.9	48.2 53.5	49.1 59.3	48.5 61.9	59.7 59.9	57.7 58.5	60.7 61.2	61.3 62.6	59.7 64.4
4	L	A 34.3 V 48.0	34.6 46.2	33.5 49.7	37.6 52.0	37.2 48.0	36.7 49.4	44.0 104.0	45.6 100.1	42.9 90.3	43.3 78.2	45.0 80.1	47.6 64.4
	$\bar{X}$ SEM	A 41.2 7	41.0 7	40.7 6	41.1 6	40.8 6	40.4 6	42.3 6	45.3 8	44.1 7	45.0 8	45.2 8	44.1 9
	$\bar{X}$ SEM	V 52.6 6	51.2 6	50.9 6	55.3 8	50.5 7	51.8 6	68.9 12	68.5 11	65.6 8	63.8 5	59.3 9	51.2 9

Tabelle 17

Arterielle und tiefvenöse Pyruvatkonzentration ($\mu\text{mol}/100\text{ml}$) während
des Versuches am arbeitenden Muskel: Gruppe mit Insulin + Trasylol
(nur bei 2 Probanden gemessen)

Nr.	Name	0	0	0	0	0	0	1	2	2.5	3	5	7 Min.
1	P	A	2.8	2.9	2.5	2.5	2.6	2.8	2.5	2.6	2.7	2.8	2.5
		V	4.0	3.7	3.5	3.7	3.4	3.4	3.5	3.7	3.7	3.6	3.6
2	L	A	3.1	3.0	2.6	4.3	4.1	4.2	4.0	3.8	3.8	3.8	3.8
		V	4.5	4.0	4.2	3.9	4.1	3.4	3.7	6.1	6.1	7.4	6.1
	$\bar{X}$	A	2.95	2.95	2.55	3.4	3.3	3.5	3.2	3.2	3.2	3.3	3.1
	SEM		0.1	0.1	0.1	0.7	0.7	0.6	0.7	0.6	0.5	0.5	0.6
	$\bar{X}$	V	4.25	3.85	3.85	3.8	3.7	3.4	3.6	4.9	4.9	5.5	4.8
	SEM		0.2	0.1	0.3	0.1	0.3	0	0.1	1.2	1.2	1.8	1.2

Tabelle 18

Arterielle und tiefvenöse Sauerstoffkonzentration (ml/100ml) während des Versuches am arbeitenden Muskel: Kontrollgruppe

Nr.	Name	O	O	O	1	2	2.5	3	5	7 Min.
1	NK	A 19.3 + V 12.7	12.7	13.3	5.6	6.4	6.0	4.5	10.7	12.4
2	P	A 19.0 + V 14.6	15.2	16.3	6.0	3.6	3.2	3.2	14.2	18.6
3	G	A 20.2 + V 10.3	10.7	11.4	7.3	8.2	7.5	7.5	15.4	12.8
4	L	A 20.4 + V 12.9	12.9	12.2	6.0	6.0	7.1	7.3	9.9	11.9
5	A	A 19.5 + V 9.6	9.6	9.6	4.7	3.9	3.2	3.9	11.6	12.6
6	K	A 20.5 + V 13.5	13.5	13.5	9.6	9.4	4.7	5.1	6.9	12.4
7	SCH	A 19.7 + V 9.6	9.0	9.0	7.5	5.8	5.4	3.9	5.6	7.9
8	N	A 20.6 + V 11.4	12.2	12.4	11.2	6.7	6.0	6.4	6.9	9.4
	$\bar{X}$ SEM	A 19.9 + 0.6								
	$\bar{X}$ SEM	V 11.8 1.8	11.8 2.2	12.7 2.1	7.2 2.2	6.2 1.9	5.4 1.6	5.2 1.6	10.1 3.5	12.2 3.1

Tabelle 19

Arterielle und tiefvenöse Sauerstoffkonzentration (ml/100ml) während
des Versuches am arbeitenden Muskel: Gruppe mit Insulin

Nr.	Name	0	0	0	0	0	1	2	2.5	3	5	7 Min.
1	A	A 18.9 + V 9.6	11.7	11.2	11.2	11.6	11.6	3.2	3.2	3.2	12.7	14.5
2	K	A 20.5 + V 12.8	11.9	11.9	14.4	14.2	14.6	8.2	7.9	6.5	12.3	15.9
3	SCH	A 19.7 + V 10.2	8.9	7.4	7.4	7.9	7.9	8.2	7.7	7.1	6.0	8.5
4	N	A 20.6 + V 12.4	13.9	12.4	13.5	13.9	16.1	7.9	7.1	6.7	9.2	11.3
	$\bar{X}$ SEM	A 19.9 + 0.8										
	$\bar{X}$ SEM	V 11.3 1.6	11.6 2.1	10.7 2.3	11.6 3.1	11.9 2.9	12.6 3.6	7.1 2.1	6.5 2.2	5.9 1.8	10.1 3.1	12.6 3.3

Tabelle 20

Arterielle und tiefvenöse Sauerstoffkonzentration (ml/100ml) während des Versuches am arbeitenden Muskel: Gruppe mit Insulin + Trasylol

Nr.	Name	O	O	O	O	O	0	1	2	2.5	3	5	7 Min.
1	NK	A 18.3 → V 8.9	8.9	8.9	9.9	11.4	10.9	3.6	2.4	3.6	3.8	9.7	10.8
2	P	A 19.0 → V 14.0	12.1	12.1	14.0	13.3	14.8	6.2	4.7	5.1	5.8	11.0	11.7
3	G	A 19.0 → V 12.1	12.1	12.1	14.4	14.4	15.0	7.9	7.1	8.2	7.7	8.2	8.9
4	L	A 19.9 → V 13.6	13.6	12.3	13.3	14.4	14.4	6.0	6.4	6.2	7.3	10.7	10.8
	$\bar{X}$ SEM	A 19.0 → 0.6											
	$\bar{X}$ SEM	V 12.2 2.3	11.7 2	11.4 1.6	12.9 2.1	13.4 1.4	13.8 2.4	5.9 1.8	5.2 2.1	5.8 1.9	6.2 1.8	9.9 1.3	10.6 1.2

Tabelle 21

Arterielle und tiefvenöse Sauerstoffkonzentration (ml/100ml) während
des Versuches am Ruhenden Muskel: Gruppe mit Insulin

Nr.	Name	0	5	10	15	20	25	30 Min.
1	WA	A 18.7 + V 15.0	14.4	10.9	11.4	12.2	14.2	19.1
2	PL	A 18.4 + V 9.9	10.7	9.9	19.1 + 11.4	13.9	13.3	13.9
3	KÜ	A 18.9 + V 9.0	12.9	11.4	10.5	4.5	7.7	10.7
4	CH	A 18.7 + V 9.4	8.8	6.4	15.2	5.8	10.7	10.9
5	WE	A 18.7 + V 11.3	14.2	10.9	12.4	13.3	12.7	13.1
6	AL	A 18.5 + V 9.4	8.2	7.5	5.8	7.1	8.2	10.3
	$\bar{X}$ SEM	A 18.7 + 0.2			18.8 + 0.2			
	$\bar{X}$ SEM	V 10.7 2.3	11.5 2.7	9.5 2.1	11.1 3.1	9.5 4.1	11.1 3	13.0 3.3

Tabelle 22

Arterielle und tiefvenöse Sauerstoffkonzentration (ml/100ml) während des Versuches am ruhenden Muskel: Gruppe mit Insulin + Trasylol

Nr.	Name	O	0	5	10	15	20	25	30 Min.
1	WÜ	A 19.7 V 8.3	19.7 + 7.6	10.1	10.1	11.8	10.9	7.7	8.6
2	BE	A 19.9 V 9.2	20.4 14.1	19.9 15.7	20.8 + 16.6	15.0	13.3	13.7	13.7
3	RE	A 19.1 V 10.7	19.3 + 9.0	11.8	18.9 + 9.4	7.9	19.1 + 7.5	11.2	7.9
4	KN	A 19.7 V 10.7	20.2 + 11.2	14.6	19.7 + 12.7	10.9	20.2 + 11.2	10.5	10.7
	$\bar{X}$ SEM	A 19.6 0.3	19.9 0.6	19.8 0.4	19.8 + 0.8		20.0 + 0.7		
	$\bar{X}$ SEM	V 9.7 1.2	10.5 2.8	13.1 2.6	12.2 3.3	11.4 2.9	10.7 2.4	10.8 2.5	10.2 2.6

Tabelle 23 Arterielle β -Hydroxybutyratkonzentration ($\mu\text{mol}/100\text{ml}$)
am Anfang und Ende des Versuches am arbeitenden
Muskel

Kontrollgruppe

1	NK	11.0	13.6			
2	L	2.5	10.4			
3	G	9.0	18.5			
4	A	10.0	9.0	$\bar{X}$	15.3	17.6
5	P	11.0	13.5	SEM	9.5	7.0
6	N	23.5	23.5			
7	S	28.5	26.5			
8	K	26.5	26.0			

Gruppe mit Insulin

1	A	9.5	8.6			
2	N	24.5	25.0	$\bar{X}$	22.0	19.3
3	S	28.0	14.2	SEM	8.4	9.5
4	K	26.0	29.3			

Gruppe mit Insulin + Trasylol

1	P	18.0	16.5			
2	NK	7.0	9.5	$\bar{X}$	9.5	10.5
3	L	6.7	5.6	SEM	5.6	4.5
4	G	6.5	10.5			

Tabelle 24

Tiefvenöse Insulinkonzentration (μ unit/ml) während der Versuche am ruhenden und am arbeitenden Muskel: Gruppe mit Insulin (I) und Gruppe mit Insulin+Trasyolol (II)

Ruhender Muskel	Basal	10	20	30	Min.
I	8.3 $\pm$ 1.1	168 $\pm$ 19.6	156 $\pm$ 24.9	188 $\pm$ 25.2	
II	11.3 $\pm$ 1.6	181 $\pm$ 22.2	167 $\pm$ 26.4	169 $\pm$ 17.1	
Arbeitender Muskel	Basal	2	3	/	Min.
I	100 $\pm$ 44	80 $\pm$ 25	80 $\pm$ 16	114 $\pm$ 41	
II	140 $\pm$ 37	95 $\pm$ 29	85 $\pm$ 28	131 $\pm$ 28	

DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. Mehnert möchte ich für die freundliche Überlassung einer Arbeitsmöglichkeit in seinem Institut und für die Übernahme des Koreferates danken.

Zu herzlichem Dank bin ich Herrn Prof. Dr. Dietze für die Überlassung des Themas, seine stets aufgeschlossene Beratung und seine tatkräftige Unterstützung verpflichtet. Er war ein verständnisvoller und kritischer Ratgeber, für die aufgewendete Zeit und Mühe danke ich ihm herzlich.

LEBENS LAUF

Personalien: Name: Steven László WáczeK
geb.: 1. Mai 1952 in National City
(San Diego), Kalifornien
Eltern: Dr. Frank WáczeK, Schneider
Zsuzsa WáczeK, geb. Tóth
Heirat: April 1981 mit Judith Zappe
Kinder: Anna Christina geb. 1982
Katharina Súsanna geb. 1985

Ausbildung: 1958-59 Our Lady of Angels School,
San Diego
1959-65 St. Patricks School, San Diego
1965-72 Ungarisches Gymnasium, Kastl
bei Amberg/Opf.
Juni 1972 Abitur
ab WS 1972 Studium der Humanmedizin an der
Ludwig-Maximilians-Universi-
tät zu München
Mai 1980 Ärztliche Prüfung
Jan. 81-
Dez. 83 Assistenzarzt auf der Chir.
Abt. d. Stadtkrankenhauses Kempten
seit 1.1.84 Assistenzarzt auf der Gyn./
Gebh. Abt. d. Stadtkranken-
hauses Kempten/Allgäu

